UNTERSUCHUNGEN EINES STAPHYLOKOKKEN - ANTIBIOTIKUMS (VANCOMYCIN) AUF SEINE NIERENVERTRÄGLICHKEIT AN HAND DER ENZYMURIE DER ALANIN - AMINOPEPTIDASE (A A P)

Thomas Hollubetz

Diss. Frankfurt a M.

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538120_0011

Aus dem

Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe -
Universität Frankfurt am Main

UNTERSUCHUNGEN EINES STAPHYLOKOKKEN - ANTIBIOTIKUMS (VANCOMYCIN) AUF SEINE NIERENVERTRÄGLICHKEIT AN HAND DER ENZYMURIE DER ALANIN - AMINOPEPTIDASE (A A P)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des
Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Thomas Hollubetz
aus
Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1984

Dekan:	Prof. Dr. H. J. Müller
Referent:	Prof. Dr. A.W. Mondorf
1. Korreferent:	Prof. Dr. N. Rietbrock
2. Korreferent:	Prof. Dr. H. Knothe

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Dezember 1985

M E I N E N L I E B E N

E L T E R N

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1 . Einleitung und Problemstellung

2 . Untersuchtes Antibiotikum
Historischer Überblick und Charakterisierung

3 . Untersuchte Personen

3 .1. Personelle Daten

3 .2. Teilnahmekriterien (Nierenfunktionsprüfung)

4 . Analysemethoden

4 .1. Versuchsablauf und Durchführung

4 .2. Sammeln und Verarbeiten der Urinproben

4 .3. Enzymatische Bestimmungen

4 .4. Immunologische Enzymbestimmung
Überwanderungselektrophorese

4 .5. Ultrazentrifuge

5 . Ergebnisse

5 .1. Enzymatische Ergebnisse

5 .1.1. L e e r werte der Alanin - Aminopeptidase (AAP)

5 .1.2. Auswirkungen der Antibiotikagabe auf die Enzymurie

5 .2. Immunologische AAP - Bestimmung unter Antibiotikagabe

5 .3. Ergebnisse der Ultrazentrifuge

5 .4. Ergebnisse der Stuhluntersuchungen

5 .5. Sonstige Ergebnisse

6 . Verträglichkeit des Antibiotikums im Versuch

7 . Diskussion

8 . Zusammenfassung

9 . Literaturverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung

Vancomycin, eine aus Strept. orientalis gewonnene Substanz, ist seit mehr als 20 Jahren als potentes Antibiotikum gegen gram - positive Kokken, vor allem bei schweren Staphylokokken - Infektionen, verfügbar.
Da in der Vergangenheit immer wieder über toxische Schäden unter Vancomycin - Therapie berichtet wurde (4,22,55,64,94,98, 101) und auch Ergebnisse von Tieruntersuchungen vorliegen (37,97), lag es nahe an Hand speziefischer Parameter diese Wirkung auf die Niere zu überprüfen.
Es wurde speziell auf Alterationen des proximalen Tubulussystems geachtet, da Vancomycin fast ausschließlich glomerulär ausgeschieden wird (41).
Für diesen Abschnitt des Nephrons konnte ein Parameter gefunden werden, der bereits sehr früh und vor dem Auftreten morphologischer und funktioneller Veränderungen eine Schädigung anzeigt.
Bei ausgedehnten Untersuchungen der Arbeitsgruppe Mondorf konnten sehr enzymreiche Plasmamembranen aus dem Bürstensaum des proximalen Tubulus gewonnen werden, bei denen sich die Alanin - Aminopeptidase (AAP) als ein Leitenzym darstellte (112 - 114).
Dieses Enzym wird bei Schädigung des Tubulussystems in unterschiedlichem Ausmaß im Urin ausgeschieden und kann dort aufgrund seiner enzymatischen Aktivität nachgewiesen werden (115 - 117). Die hohe Konstanz und niedrige Streuung der AAP - Aktivität im Harn (112), sowohl in tageszeitlichen als auch individuellen und kollektiven Schwankungen, lassen pathologische Veränderungen sicher erfassen.
Daneben läßt sich die AAP auch noch immunologisch mit Hilfe eines speziellen Antikörpers im Urin nachweisen (114,115).
Hier wurde die Methode nach Bussard verwendet (109).

So kann der Nachweis der AAP im Urin als früher und sensibler Parameter für tubulo - toxische Wirkungen von Pharmaka angesehen werden.

Mit Hilfe der genannten Methoden wurden die Wirkungen von VANCOMYCIN im Rahmen eines klinischen Versuchsprogramms (Probandenstudie) untersucht.
Die Aussagekraft dieses Versuchsprogramms wurde kürzlich von Davey und Cowley im klinischen Versuch bestätigt (119).
Sie beschreiben es als ein stichhaltiges Suchverfahren zur Feststellung von Nephrotoxizität am gesunden Probanden.

2 . Untersuchtes Antibiotikum

Vancomycin ist eine aus Streptomyces orientalis isolierte Substanz,die 1956 in den Lilly Laboratorien durch Mc Cormick et al. entdeckt wurde (5).
Die chemische Struktur wurde 1978 von Sheldrock mittels Interferenz - Goniometer - Verfahren bestimmt (1).
Vancomycin gehört zur Klasse der Glykopeptide und ist mit keinem der in Handel befindlichen Antibiotikas verwandt.

Chemie :

Vancomycin ist ein trizyklisches Glykopeptid mit der Summenformel $C_{66}\ H_{77}\ Cl_2\ N_9\ O_{24}\ x\ H_2O$ und einem Molekulargewicht von annähernd 1450.
Es enthält zwei chlorierte Tyrosine,drei substituierte Phylglycine,Glucose,einen Aminozucker (Vancosamin),N - Methylleucin und Asparginsäureamid.
Diese Gruppen sind für die zwei wesentlichen Eigenschaften verantwortlich: die Fähigkeit zur Bindung von Metallionen und die Komplexbildung mit bakterielllen Zellwandpeptiden bestimmter Aminosäuresequenz.
Vancomycin ist sehr gut löslich in Wasser (über 100 mg/ml), mäßig löslich in Methanol und relativ unlöslich in anderen organischen Substanzen.Die Wasserlöslichkeit ist pH - abhängig, bei pH $>$ 7 ist es zwar noch löslich,aber instabil.Die beste Löslichkeit liegt bei pH 4 und nimmt zum Neutralpunkt hin ab.
Die zur Ausfällung nötige Mindestkonzentration (bei pH 7) beträgt 12 mg/ml und liegt um einiges über den normalerweise erreichten Gewebskonzentrationen (2).
Laut Higgins (3) ist Vancomycin bei einem pH von 3 bis 5 am stabilsten.
Laut frühen Elektrophoresestudien enthielten die ersten Zubereitungen 20 % einer sekundären Substanz mit unbekannter biologischer Aktivität (4,5).
Mann et al. zeigten,daß Vancomycin in zwei gebräuchlichen Zubereitungen (5 % Dextrose, 0,9 % NaCl) nach 60 Tagen bei 5 ^{o} und 25 ^{o} C einen substanziellen Wirkungsverlust erleidet (6).
Bei Kombination mit anderen Medikamenten oder Lösungsmitteln kann es zu Inkomptabilität kommen.Solche besteht mit Aminophyllin,Chloramphenicol - Natriumsuccinat,Dexamethasonphosphat, Diphenylhydantoin - Na,Methicillin,Vitamin B 12 Komplex mit Vitamin C (Folbesyn),Sulfa - Furazol,Diethanolamine,Heparin - Na,

Kalium - Penicillin G und Hydrocortison - Natriumsuccinat.
Der Inkomptabilitätstest wurde wie folgt durchgeführt:
1 ml Vancomycin in einer empfohlenen Verdünnung plus 1 ml der Testsubstanz wurden in eine Phiole mit 5 ml aqua dest. injiziert. Sofort nach der Mischung der Substanzen und zwei Stunden später wurde nach speziellen Veränderungen gesucht (7).

Ein anderer Bericht (8) beschreibt eine Unverträglichkeit mit Amobarbital - Na, Nitrofurantoin - Salz, Pentobarbital - Salz, Secobarbital - Salz, Bicarbonat und Sulfadiazin - Salz in Verbindung mit den vorher aufgeführten Medikamenten.
Der Autor stellt fest, daß der einzige Parameter für die physikalische Unverträglichkeit eine Veränderung der klaren Flüßigkeiten (= Trübung) war. Diese Informationen indessen sind nicht gut zu verwenden, da sie aus Studien stammen, die auf den klinischen Gebrauch des Medikamentes nicht anwendbar sind.
Interaktionen mit anderen Medikamenten werden von Vancomycin nicht berichtet.

Mikrobiologie :

Vancomycin hat durch Hemmung der Zellwandphospholipidbiosynthese (9,10,11,12) eine unmittelbar bakterizide Wirkung auf proliferierende Keime (13).
Da es bei wachsenden und ruhenden Erregern einige Schäden in der Zusammensetzung der Zytoplasmamembranen bedingen kann, haben Jordan und Mallory (14) vorgeschlagen, daß ein folgender Angriff direkt die Zytoplasmamembran trifft.
Desweiteren bewirkt es eine Kumulation membrangebunderer Lipidzwischenprodukte des Peptidoglykans (9) und hat Einfluß auf die Permeabilität bakterieller Zellmembranen (14,15).
Der Zusammenhang beider Wirkungen ist noch unklar (11).
Die Induktion von L - Formen, die in Abwesenheit des Antibiotikums wieder lebens - und vermehrungsfähig werden, wurde fast nicht beobachtet (19). Lediglich bei Staphylococcus aureus - Stämmen wurden sie in vitro induziert, wenn auch in geringem Ausmaß (16). Außerdem waren sie labil und nach Absetzen des Antibiotikums fand keine Vermehrung statt (17).
Diese Fakten machen deutlich, daß ein entscheidender Unterschied zwischen Vancomycin und der Wirkung von Penicillinen besteht, da von diesen kein Einfluß auf Zytoplasmamembranen bekannt ist.

Bakterielle Resistenz : Eine Kreuzresistenz mit anderen Erregern ist nicht bekannt (9,18,19,20,21,22,23). Geraci und Mitarbeitern

gelang es nur mit Mühe bei zwei Staphylokokken - Stämmen Resistenz zu erzeugen (24).
Außerdem wurde sie nur sehr langsam und in kleinen Stufen erreicht. Das Bakterium wuchs langsamer und bildete kleinere Kolonien. Später stellten Geraci und Heilman (21) fest, daß sich Vancomycin-resistente Staphylokokken auch nicht während ausgedehnten Therapieintervallen entwickelten.
Kirby und Divelbiss (25) berichten von Fällen nicht ausgeprägter Resistenz bei acht Patienten während mit Vancomycin behandelter Staphylokokken - Infektionen. 19 von 21 positiven Kulturen zeigten keine ansteigende Resistenz, aber ein Stamm benötigte eher 3 als 2 mcg/ml zur Hemmung und einer stieg von 2 auf 5 mcg/ml an.
Zusammenfassend kann man sagen, daß die Resistenzentwicklung bei Staphylokokken unter Vancomycin als nicht signifikant angenommen werden kann.

Antibakterielles Spektrum : Vancomycin ist in vitro wirksam gegen grampositive Kokken, unter anderem gegen Staph. aureus (einschl. methicillinresistenter Stämme), Staph. epidermidis (einschl. methicillinresistenter Stämme), Strept. pneumoniae (einschl. mehrfach resistenter Stämme), Strept. pyrogenes, Strept. agalactiae, Strept. bovis, Strept. viridans, Enterokokken, Clostridien - Arten, Diphteroide, Listeria momocytogenes, Actinomyces sowie Lactobacillus - Arten, ß - hämolysierende Streptokokken, Corynebakterien, Bacillus anthracis und bestimmte gramnegative Kokken (Neisseria - Arten) (5,22,24,26).
Am häufigsten wird es immer noch bei schweren Staphylokokken - Infekten benutzt. Riley (4) stellt fest, daß praktisch alle pathogenen Staphylokokken durch Konzentrationen von 10 mcg/ml oder weniger abgetötet werden. Staph. aureus und epidermidis werden meist durch 5 µg/ml oder weniger getötet, ein kleiner Teil benötigt 10 - 20 µg/ml und einige sind relativ tolerant (27,28).
Bei Kombination mit einem Aminoglykosid besteht eine erhöhte in vitro Aktivität gegenüber Stämmen von Staph. aureus (29), Strept. bovis, viridans und faecalis (30,31,32) und Enterokokken (31,32,33), die auf Synergie hindeutet.
Synergismus mit Cephalosporinen gegen methicillinresistente Staph. epidermidis wurde beobachtet (34).
Bei in vitro Tests von Vancomycin mit Carbenicillin und Cephalotin gegen gramnegative Keime (Pseudomonas aeroginosa, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens) führte die Kombination bei aufeinanderfolgender Gabe zu einer signifikant synergistischen Aktivität (35).

Toxizität : Die akute Toxizität wurde im Tierversuch untersucht und ist abhängig von der Applikationsform.
Die niedrigste Dosis bis zum Erreichen der LD 50 ist bei intravenöser Gabe notwendig.Näheres siehe (36,37).

Klinische Pharmakologie :

Bei oraler Gabe wird Vancomycin nur in geringem Maße resorbiert, was zu hohen Konzentrationen im Darm führt (24).Dieses Faktum wird bei pseudomembranöser Kolitis und der Staphylokokken - Kolitis therapeutisch ausgenutzt.Näheres dazu findet sich im Teil "Klinische Erfahrungen".
Die Serumhalbwertszeit bei intravenöser Gabe beträgt sechs Stunden,die Serumproteinbindung 10 % (24,38,25).
Vancomycin wird fast vollständig als aktive Substanz über die Niere ausgeschieden (41),die extrarenale Ausscheidung ist unbedeutend. Nur ein kleiner Teil wird metabolisiert.
Bei oligurischen Patienten,die hämolysiert wurden,zeigte sich, daß die Ausscheidung einzig von der Nierenexkretion abhängt (39) und außerdem,daß die Konzentration proportional (direkt) zur glomerulären Filtrationsrate abfällt.
90 % einer einmaligen Dosis erscheinen im Urin (40),80 % davon in den ersten 24 Stunden (38).
Die Clearance von Vancomycin beträgt fast 2/3 der Kreatininclearance.
Die Serum - Zeit - Konzentrationskurven von Kindern und Erwachsenen ähneln denen eines offenen Zwei- oder Drei - Kompartment Modells der Pharmakologie (42).Die Verteilungs- oder Alpha - Phase hat eine Halbwertszeit von 5 - 30 Minuten,die Beta - oder Eliminationshalbwertszeit variiert bei Kindern und Erwachsenen, 2 bis 3 zu 4 bis 8 Stunden (41).Die Eliminationszeit korreliert umgekehrt mit dem chronologischen oder Schwangerschaftsalter, dem Gewicht und der Körperoberfläche.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit erheblich verlängert,eine Studie ergab 7,5 Tage gegenüber sechs Stunden beim Gesunden (43).Bei anurischen Patienten kann sie sogar noch weiter ansteigen und dadurch Vancomycin bis zu 21 Tagen in therapeutischen Spiegeln im Serum nachweisbar sein (39,44,45).Bei diesen Patienten ist eine besondere Dosierung angezeigt (siehe Dosisnormogramm,(46)).
Zwei Arbeitsgruppen fanden heraus,daß auch bei normaler Ausscheidung nach 2 - 3 Tagen eine gleitende Tendenz zur Akkomodation besteht (24,25).

Vancomycin wird durch Hämodialyse nur langsam entfernt, 20 % der Dosis pro 24 Stunden. Durch Berücksichtigung dieses Umstandes bei der Dosierung kommen nachteilige Folgen vermieden werden (39). Die Peritonealdialyse ist effektiver. Boen (47) behauptet aufgrund von Beobachtungen eines Patienten, daß Vancomycin durch eine Dialyse vollständig entfernt wird. Andere Autoren geben eine Reduktion um 35 - 40 % an (48).

Konzentration in Körperflüßigkeiten : Die maximalen Blutserumwerte nach 1 x 500 mg Vancomycin, ein bis zwei Stunden post infusionem, reichen von 6 - 10 µg/ml (Mittelwert 8 µg/ml). Nach 1 g i.v. werden Durchgangswerte von 20 - 50 µg/ml und 5 - 10 µg/ml gefunden. Urinkonzentrationen von 100 - 300 µg/ml sind möglich.
Nach i.v. Gabe werden beim Erwachsenen Stuhlkonzentrationen zwischen 900 und 9000 µg/g, aber nur geringe Serumkonzentrationen, gewöhnlich weniger als 1mcg/ml oder 0,2 % der gegebenen Dosis, gefunden, selbst bei Patienten mit Nierenschaden (108). Bei einem Patienten mit Colitis wurden Serumwerte von 3,9 µg/ml beschrieben (76). Vancomycin ist bei nicht entzündeten Meningen nicht im Liquor nachweisbar, das heißt, die Blut - Hirn - Schranke wird nicht passiert. Anders bei Entzündungen, wo im Liquor bakterizide Spiegel nachgewiesen werden können (22,41,42,45,50,91,92,108). Diese Konzentrationen schwanken zwischen nicht nachweisbar und 8 µg/ml beim Erwachsenen (Mittel fast 2,5 µg/ml) und 1,2 bis 4,8 µg/ml bei Kindern (Mittel 3,1 µg/ml).
Kirby berichte, daß er eine Stunde nach Gabe von 2 g i.v. im Liquor eines Poliomyelitispatienten kein Vancomycin entdeckte (25). Die gleichzeitige Serumkonzentration betrug 50 mcg/ml. Andererseits haben Kirby et al. (49) und Hawley und Gump (50) durch Verwendung von Vancomycin erfolgreich Meningitiden behandeln können. Dies war ein Fall durch Flavobacterium meningosepticum und zwei Fälle durch Staph. aureus hervorgerufener Meningitis. Bei Hawley waren die Staphylokokken gegen Methicillin und Chloramphenicol resistent. Nach diesen Autoren können ausreichende cerebrospinale Konzentrationen nur durch intravenöse Applikation erreicht werden. Intrathekale Gabe ist nur indiziert, wenn der Liquor binnen 48 Stunden nach intravenöser Gabe nicht steril ist. In weiteren drei durch Flavobacterium meningosepticum hervorgerufenen Meningitis - Fälle wurde ebenfalls Heilung erzielt (51,52).
Furginele (53) betont nachdrücklich die Unüberwindbarkeit der Blut - Occular - Grenze für Vancomycin. Er fand keine meßbaren

Konzentrationen in der Flüßigkeit des Glaskörpers.
In Pleura -,Pericard -,Synovial -und Ascitesflüßigkeit werden gewöhnlich Konzentrationen von 4 bis 8 /ug/ml erreicht (24), in der Gallenflüßigkeit nur geringere Spiegel,2 bis 5 /ug/ml (22,41).
Ausreichend bakterizide Spiegel von 5 bis 34 mg/ml werden in Leber,Aorta,Lunge ,Herz und in Abszeßinhalt,wie bei einem Patienten beschrieben (54),gefunden.

Es ist nicht bekannt,in wieweit Vancomycin in das Serum des Feten,ins Fruchtwasser und in die Muttermilch eindringt.

Klinische Erfahrungen :

Aufgrund früherer Studien weiß man um die gute Wirksamkeit von Vancomycin bei antibiotika - resistenten (Methicillin, Cephalotin,Penicillin) schweren Staphylokokken - Infektionen (19,20,55,56).
Auch kann es bei verschiedenen lebensbedrohenden Infektionen angewandt werden,wenn ein potentes,gegen alle genannten Erreger= stämme gerichtetes Antibiotika gewünscht bzw. benötigt wird (4,21,25,26,40,55,57,58,59).
Staph. aureus als Erreger von Wundinfektionen,Infektionen von Weichteilen,Pneumonien,Lungenabszeßen,Osteomyelitiden,Septik= ämien sowie von bakteriellen Endokarditiden ist oft gegen Cephalosporine resistent (60).Die Wirksamkeit von Vancomycin auf methicillin - resistente Staph. aureus - Stämme konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (14,18,61,62).
Bei einer Untersuchung zur Therapie der experimentell durch verschiedene Erreger erzeugten bakteriellen Endokarditis zeigte sich,daß Vancomycin als Monotherapie oder in Kombination mit einem Aminoglykosid gegen α - hämolysierende Streptokokken und Enterokokken wirksam ist.(63).
Vancomycin ist Therapie der Wahl bei Patienten mit Strepto = koccus faecalis (Enterokokken) - und Strept. viridans - Endo= karditis,die gegen Penicillin resistent sind (31,33,64,65,66).
Zur Gewährleistung einer bakteriziden Wirkung sollte es,wenigstens initial,mit einem Aminoglykosid gegeben werden (22,31,32,65).

Auch bei antibiotika - resistenter diphtheroider Endokarditis ist Vancomycin Therapie der Wahl (67,68).Hook und Johnson (69) haben vier solcher Patienten erfolgreich behandelt.
Bei frühzeitig beginnender Endokarditis nach Herzklappenersatz, häufig durch Staph. epidermidis oder Diphtheroide Erreger (70),

ist die Kombination von Vancomycin mit einem Aminoglykosid wirksam.

Laut dem American Heart Association Advisory Committee ist Vancomycin brauchbar zur Vorbeugung von bakteriellen Endokarditiden bei penicillin - allergischen Patienten, die einem zahnmedizinischen oder chirurgischen Eingriff unterzogen werden müßen. Empfohlen wird 1 g Vancomycin, 30 bis 60 Minuten vor dem Eingriff, mit Erythromycin bei Zahn - und Obere Luftwege - Eingriffen, mit Streptomycin bei urogenitalen und gastrointestinalen Eingriffen (71).

Die prophylaktische Therapie wurde auch von Durack und Mitarbeitern beschrieben (72).

Vancomycin ist bei antibiotika - induzierter pseudomembranöser Kolitis (z.B. durch Clostridium difficile) Therapie der Wahl und führt nach oraler Gabe zu guten Therapieergebnissen (73 - 83). Es wird von 33 Patienten berichtet, die wegen Kolitis 2 g Vancomycin in vier gleichen Tagesdosen über 7 Tage erhielten (73 - 84). Mit Ausnahme von zwei Patienten waren die Behandlungsergebnisse gut (82,83).

Die Erreger sind gewöhnlich empfindlich für Konzentrationen von weniger als 6 µg/ml. Die Behandlung ist mit einer schnellen klinischen (Diarrhoe und Fieber verschwinden, freigesetzte Toxine sinken stark ab) und histologischen (wesentliche Besserung der Läsionen) Besserung verbunden. In einer Kontrollstudie war die Behandlung mit Vancomycin signifikant besser als mit Placebo. Die oben genannte Dosierung ergab Stuhlkonzentrationen von 905 bis 8760 µg/g Stuhl mit einem Mittelwert von 3100 µg/g (22,76). Da diese weit über den in vitro ermittelten Konzentrationen liegen (73,75,76,78,84), wurde eine Therapie von 125 mg oral alle 6 Stunden für 5 Tage vorgeschlagen, welche angemessen erscheint (75).

Bei akuter Staphylokokken - Enterokolitis wird Vancomycin als Mittel der Wahl angesehen. In zwei großen Untersuchungsreihen wurden 71 von 73 Patienten (= 97 %) geheilt (85,86).

Auch in zahllosen anderen Berichten wurde von der erfolgreichen Behandlung von Kolitispatienten, deren Stuhlkulturen vermehrt Staphylokokken - Kolonien enthielten, berichtet (85,87,88,89,90).

Schließlich wurden auch schwere Meningitiden durch resistente Erreger, die aber gegen Vancomycin empfindlich waren (Flavobacterium meningosepticum), erfolgreich behandelt (22,50,52,91).

Vancomycin ist bei Staphylokokken - Osteomyelitis sehr wirksam und sollte bei auftretender Penicillinallergie oder Methicillinresistenz verwendet werden (20,25,55,92,93).

Die prophylaktische Behandlung mit Vancomycin zur Vermeidung von Staphylokokken - Shunt - Infektionen bei Hämodialyse wird von einigen Nephrologen befürwortet.Es wird durch diese nicht in so großen Mengen aus dem Körper entfernt,um eine Veränderung in der Dosistabelle zu bedingen (39,44,45).Falls es bei Hämodialysepatienten zu Staphylokokken - Infektionen kommt,wird es zur Behandlung herangezogen (45,94).

Verträglichkeit und Nebenwirkungen :

Mit den gereinigten Präparaten,die jetzt verfügbar sind und der besseren Kenntnis der Gefahren bei zu schneller Verwendung, sind Nebenwirkungen jetzt weniger häufig als zu Zeiten der Ersteinführung.Damals waren 20 % einer unbekannten Substanz enthalten (4,5).
Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schüttelfrost,Fieber und Phlebitis auf der Seite der Infusion.Ferner werden Urtikaria und fleckige Ausschläge beschrieben.Diese können sofort oder latent noch nach zwei Wochen auftreten (42,57).Sie sind weniger häufig,wenn das Medikament langsam (20 - 30 Minuten) und in einer großen Flüßigkeitsmenge gelöst (100 - 200 ml) infundiert wird (39,50).
Da Vancomycin stark gewebsreizend wirkt und bei intramuskulärer Injektion zu Nekrosen führt,ist die intravenöse Gabe vorzuziehen.
Zur Frage der Nephrotoxizität von Vancomycin bestehen unterschiedliche Auffassungen (22,95,96).Tierstudien haben eine nur geringe Nephrotoxizität ergeben,obwohl sich post mortem in der Niere höchste Konzentrationen fanden (37,97).Für den Menschen ergab sich keine Nephrotoxizität.Bei Injektion von 2 g innerhalb von 20 Minuten werden beim Gesunden nach 4 - 8 Std granulierte Harnzylinder gefunden (25).
Leichte Hämaturie,Proteinämie,Zylinder sowie Nitratretention und Azotämie wurden während der Therapie beobachtet (4,22,64, 94,98).
Anders als beim oben gesagten war in einer Studie von Waisbren et al. (98) der Nierenschaden die häufigste toxische Manifestation und trug möglicherweise zum Tod eines Patienten bei,der über 13 Tage 2 g Vancomycin/die erhielt.
Woodley und Hall (55) berichten ebenfalls über einen Nierenschaden bei einem Patienten,der 7 Tage lang 6 g/die und 2 Tage 4 g/die intravenös erhielt.Die Dosis wurde im folgenden wegen Ansteigen des Bluthamstoffes erniedrigt und die Therapie

schließlich nach drei Wochen abgebrochen.
Auf der anderen Seite berichten viele Untersucher keinen Beweis für eine mögliche Nierenschädigung gefunden zu haben.(64,94).
Außerdem wurde Vancomycin bei einer großen Zahl von Patienten mit Staphylokokken - Sepsis (57) und bakterieller Endokarditis (57,65) angewandt ohne einen Anhalt auf Nephrotoxizität zu beobachten.
Bei Nierentransplantierten ergab sich keine Einschränkung der Nierenfunktion und bei Niereninsuffizienten unter Therapie keine Verschlechterung der aktuellen Nierenfunktion (96).
Nephrotoxizität scheint bei normaler Nierenfunktion selten aufzutreten und ist gewöhnlich mit zu hohen Dosen verbunden.
Mit angemessenen Dosen,ausgewählt nach quantitativen Empfindlichkeitstests und Aufzeichnung bzw. Kontrolle der Nierenfunktion und der Serumkonzentrationen ist deren Auftreten ungewöhnlich (96).

Neurotoxizität von Vancomycin äußert sich als Ototoxizität (55,98),welche mit der Konzentration des Medikamentes im Serum zu korrelieren scheint (44).
Sie wird bei Serumkonzentrationen von 30 mcg/ml Serum nur selten beobachtet (22),tritt bei Konzentrationen von 80 bis 100 mcg/ml aber gewöhnlich auf (19,26,56).Bisweilen bessern sich die Symptome nach Absetzen der Therapie (22),können sich aber auch verschlechtern.
In neuesten klinischen Studien wurde keine schwere Ototoxizität festgestellt (69,99).
Vancomycin besitzt im Tierversuch keine Wechselwirkung mit Diuretika,was durch erhöhte Blutserumkonzentrationen zu Oto- oder Nephrotoxizität führen könnte (100).
Bei Niereninsuffizienten tritt leichter Oto- und Nephrotoxizität auf,da die Niere,wie schon erwähnt,das einzige potente Ausscheidungsorgan ist (101).
Vestibularisschäden durch Vancomycin werden nicht beschrieben.

Allergische Reaktionen sind extrem selten,Schockzustand post infusionem ist vorgekommen (102).Eine anaphylaktische Reaktion bei einer 17 jährigen Patientin nach 1 g Vancomycin/250 ml 5 % iger Glucose ,über 25 Minuten appliziert,wurde erfolgreich mit Adrenalin 1 : 1000 behandelt (103).
Transitorische hämopoetische Reaktionen wie Leukopenie,Anämie und Eosinophilie werden beschrieben,normalisieren sich aber alle nach Absetzen des Medikamentes wieder (38,104 - 106).

Eine mögliche,vermutlich dosisabhängige,blutdrucksenkende Wirkung ist wahrscheinlich auf zu rasche und hochdosierte Verabreichung zurückzuführen (107).

3 . Untersuchte Personen

3 .1. Personelle Daten

Die Untersuchungen wurden an 15 gesunden männlichen Probanden im Alter von 21 bis 28 Jahren durchgeführt.Das Durchschnittsalter betrug 24,27 Jahre (Tab.1).
Die Teilnahme erfolgte freiwillig und die Probanden waren ausreichend aufgeklärt.
Weibliche Personen waren wegen möglicher Schwankungen der Ergebnisse ,z.B. infolge Dauermedikation,vom Versuch ausgeschloßen.

3 .2. Teilnahmekriterien

Da Untersuchungen auf Nierenverträglichkeit durchgeführt wurden, sollten nur organisch gesunde,vor allem aber nierengesunde Probanden daran teilnehmen.
Um eine Einschränkung der Nierenfunktion auszuschließen wurden die Konzentrationen von Kreatinin und Harnstoff im Serum sowie die endogene Kreatininclearance als empfindliche Nierenfunktionsparameter bestimmt (Zentrallabor des Zentrums der Inneren Med. und der Chirurgie der Universitätsklinik Frankfurt/Main, Methoden: Kreatinin nach POPPER,modifiziert von SCHIRMMEISTER, Harnstoff nach BERTHELOT).
Als oberer Grenzwert für die Teilnahme wurde für die Serum - Kreatinin Konzentration 1,2 mg/dl festgesetzt.Bei der Serum - Harnstoff Konzentration durften 50 mg/dl nicht überschritten werden.Die Minimalforderung für die endogene Kreatininclearance betrug 70 ml/min.
Zusätzlich erfolgte mittels Teststreifen (Multistick,Fa. Miles Sparte Ames,Frankfurt/M.) der Ausschluß einer Proteinurie.

Der Proband versicherte mit Unterschrift nach bestem Wissen organisch gesund zu sein und an keiner Allergie,insbesondere gegen Penicillin oder ähnliches,zu leiden!

4 . Analysemethoden

4 .1. Versuchsablauf und Durchführung

Das Versuchsprogramm wurde in drei Gruppen à fünf Probanden durchgeführt, die Ergebnisse aller Probanden, außer zweien mit anderem Dosierungsschema, dann allerdings als Ganzes interpretiert.
13 der 15 Versuchspersonen erhielten während des siebentägigen Versuches an drei aufeinanderfolgenden Tagen (1.,2. und 3.Vt) jeweils 2 x 1 g Vancomycin, in 250 ml isotoner Kochsalzlösung gelöst, intravenös infundiert (≙ 0,4 % iger Lösung).
Die restlichen zwei Probanden erhielten die Gesamttagesdosis von 2 g Vancomycin auf 4 x 0,5 g verteilt (Prob. 6 und 10). Hier wurde das Medikament in 110 ml Kochsalzlösung gelöst (≙ 0,45 %)

Vor Beginn des Medikationsintervalles wurden an zwei Tagen (-2. und -1.Vt) die Normalwerte bzw. Leerwerte der AAP (mU/ml, mU/24 Std), Serum - und Harn - Kreatinin sowie die Kreatininclearance, Blutbild- und Leberwerte (γ - GT, GOT, GPT) ermittelt.

Um einen besseren Überblick über den Verlauf der AAP - Aktivität pro Zeiteinheit zu gewinnen wurde bei zwei Probanden eine Tageskinetik durchgeführt, bei der zum Zeitpunkt t = 0,1,2,4 und 6 Stunden nach der Infusion eine Urinprobe untersucht wurde (Prob. 3 und 5).
Zusätzlich wurden bei den Probanden 1 bis 5 von Prof. Knothe vom Zentrum der Hygiene der Johann Wolfgang Goethe - Universität Stuhluntersuchungen durchgeführt um eventuelle pathologische Veränderungen der Darmflora auszuschließen.
Nach dem Medikationsintervall folgte eine dreitägige Phase (4.,5. und 6.Vt) in der nochmals alle vorn genannten Parameter kontrolliert wurden, die AAP - Aktivität an allen Tagen, die anderen am 5.Versuchstag.

Schließlich wurde bei jeweils zwei Probanden eine Ultrazentrifuge 100 000 G und eine Überwanderungselektrophorese nach BUSSARD durchgeführt (Prob. 4 und 12).

4 .2. Sammeln und Verarbeiten der Urinproben

Während der Dauer des Versuches wurde in 24 Stunden - Perioden in Polyäthylengefäßen, denen zuvor eine Nadelspitze Natriumacid (NaN_3, Fa. Merk, Art.6688) als Konservierungsmittel zugesetzt worden war, der gesamte Urin gesammelt.

Die Probanden mit der Nageskinetik gaben zum Zeitpunkt t = 0,1, 2,4 und 6 Stunden post infusionem in getrennten Gefäßen den gelassenen Urin ab,während der Rest der 24 Stunden - Periode in einem weiteren Gefäß aufgefangen wurde.
Die Urine wurden sofort oder spätestens nach einem Tag Aufbewahrung bei + 2 bis + 4 ^{o} C verarbeitet.
Nach gutem Vermischen des Urins und Umfüllen in große Zylinder wurde das genaue Volumen/24 Stunden bestimmt.Dann wurden ca. 50 ml durch einen groben Faltenfilter (Typ Schleicher & Schüll, Nr.2049 1/2 Ø 150 mm) filtriert und für die späteren Analysen im Kühlschrank bei + 1 bis + 2 ^{o} C verwahrt.
Im 1.,3. und 5.Versuchstag wurden jeweils 10 ml Urin für die Bestimmung der Kreatininclearance in ein Kunststoffröhrchen gefüllt.
An jedem Versuchstag wurde der Urin mittels Stick (Multistick, Fa. Miles Sparte Ames, Frankfurt/M.) auf pH,Urobilinogen,Nitrit, Blut,Bilirubin,Ketonkörper,Glucose und Eiweiß untersucht.
Der Urin der beiden Nageskinetik - Probanden wurde entsprechend verarbeitet,die einzelnen Proben allerdings getrennt abgemessen, filtriert und aufgehoben.Das für die Berechnung der AAP - Menge pro 24 Stunden notwendige Gesamtvolumen wurde dann arithmetisch errechnet.

4 .3. Enzymatische Bestimmungen

Zur photometrischen Bestimmung der AAP mittels EPPENDORF - Photometer (Modell 1100 M) wurden im Testansatz 0,2 ml Alanin - Substrat,1,6 ml Phopshatpuffer und 0,2 ml Urin in einer Vollküvette der Schichtdicke 1 cm pipettiert und mit einem Glasspatel gut durchmischt.

Prinzip: L - Alanin -4- Nitroanilid + H_2O

$$\xrightarrow{\text{Alanin-Nitroanilidase}} \text{Nitroanilid} + \text{L - Alanin}$$

Das bei der enzymatischen Hydrolyse freiwerdende Nitroanilid wird direkt durch Messung der Extinktionszunahme bei Wellenlänge 405 nm und Temperaturoptimum von 25 ^{o} C (Wasserbad) bestimmt.

Rechnung: Der Molare Extinktionskoeffizient E ist gleich die Extinktion,die durch 1 Mol des Substrates hervorgerufen wird.

1 Mol Nitroanilid = 9620 (Δ E / 1 Mol)
1 /u Mol " = 9,620 x 10^{-3}
9,620 x 10^{-3} Δ E = 1 /u Mol Nitroanilid

$100\ \Delta E \quad = x$

$x \quad = 10{,}4\ \mu Mol\ /\ 0{,}100\ \Delta\ E$

$U \quad = 1\ \mu Mol\ /\ Minute$

Nun wurde die Zeit für 0,100 Extinktionsänderung (von 0,100 auf 0,200) gemessen und in die Gleichung eingesetzt.

Formel zur Berechnung:

0,100 Δ E bedeutet 10,4 µMol Umsatz bei 1 cm Küvette in 1 ml Küvetteninhalt

$= \frac{1 \times 10{,}4 \times 60''}{t_{sec} \times \text{Probenvol.}} = mU / M / min \times ml\ Probe = mU / ml\ AAP$

$= \frac{2 \times 10{,}4 \times 60''}{t_{sec} \times \text{Probenvol.}} = mU / ml\ AAP$

Da der Komplex $\frac{2 \times 10{,}4 \times 60''}{\text{Probenvolumen}}$ = konstant = 6240 ist, vereinfacht sich die Formel zur Berechnung auf $\frac{1}{t_{sec}} \times 6240$.

Multiplikation mit dem 24 Stunden - Urinvolumen (ml) ergibt die Gesamtmenge der AAP in mU / 24 Std.

Herstellung der Lösungen des Bestimmungsansatzes:

Die für den Bestimmungsansatz notwendigen Lösungen sind

1.) Substrat: L - Alanine -4- Nitroanilide - Hydrochloride (Merck Art.1014) $1{,}66 \times 10^{-2}$ m/l H_2O

$\Rightarrow$ 204 mg / 50 ml aqua dest.

2.) Puffer: Phosphatpuffer 0,1 M pH 7,6 , Na_2HPO_4 0,1 M

KH_2PO_4 0,1 M

Die Lösungen wurden separat hergestellt und das Substrat, da es lichtempfindlich ist, in einer braunen Flasche aufbewahrt.

1.) Von dem als Pulver erhältlichen L - Alanine -4- Nitroanilide - Hydrochloride $1{,}66 \times 10^{-2}$ m werden 204 mg auf einer elektronischen Mikrogrammwaage abgemessen und in einen 50 ml Meßkolben gegeben, das Meßpapier mit aqua dest. mehrmals in den Kolben abgespült und dann auf 50 ml aufgefüllt.
Nach gründlichem Mischen und vorherigem Spülen mit Substrat füllt man es in eine braune Flasche.

2.) Mit der elektronischen Waage wird je ein Zehntel des Molekulargewichtes des Salzes abgewogen, in aqua dest. gelöst (großes Becherglas) und mit dem Elektrorührer gut vermischt. Anschließend füllt man in einem 1000 ml Vollmeßkolben auf 1 l auf und mischt durch.

Der Vorgang ist der gleiche für Na_2HPO_4 und KH_2PO_4 .

Unter Vorlage von Na_2HPO_4 mit pH 9 erfolgt Titration mit KH_2PO_4 gegen pH 7,6 und Einstellung dieses pH - Wertes. Die Kontrolle erfolgte mit dem vorher auf pH 7 geeichten pH - Meter.

Test - Ansatz: 0,2 ml Alanin - Substrat
1,6 ml Phospatpuffer pH 7,6
0,2 ml Probe (Urin)

Jede Messung wurde doppelt durchgeführt und bei Abweichung nochmals kontrolliert.
Die Genauigkeit der Messungen wurde durch Messungen mit PRECI=NORM (R , Fa. Boehringer,Mannheim) im 2 s - Bereich kon=trolliert.Bei Meßwerten außerhalb des 2 s - Bereiches wurde die Methode überprüft.

4 .4. Immunologische Enzymbestimmung

Überwanderungselektrophorese nach BUSSARD

Aufgrund geeigneter AAP - Werte wurden die Probanden 4 und 12 für die Überwanderungselektrophorese ausgewählt.
Sie wurde mit dem Fertigelträger RADIOPHOR (Immuno Diagnostica GmbH,Heidelberg) durchgeführt.
Die Methode stammt von BUSSARD (109).

Prinzip: [illegible] enge motorischen Eigenschaften des [illegible] wandern Antikörper in Richtung Kathode und Antigene in Richtung Anode,das heißt aufeinander zu.An der Stelle des Auf=einandertreffens entsteht eine Präzipitationslinie.

Verwendete Substanzen:

1.) Antikörper: α - PM der Ziege,Paula und Bruni,1 : 10 verdünnt
2.) Antigen: a.) Standard UKD PM PAP Ü 10 x konzentriert,
1 : 10, 1 : 20 und 1 : 50 verdünnt
b.) Urinproben der Versuchstage -2,1,2,3,4,5 und 6
25 - fach konzentriert.

Die Konzentrierung der Urine wurde mittels MINICON - B (AMICON GmbH,Witten) durchgeführt.

Durchführung: Zur Vorbereitung werden vom Fertiggelträger Deckel. Schutzfolie und die Abdeckung der Kontaktfüße entfernt.
Nun werden nach dem Pipettierungsschema je 10 µl Antikörper, Standard und die verschiedenen Proben mittels EPPENDORF - Pip=etten in den Fertiggelträger eingebracht (s.Abb.19).
Nach Einlegen der Elektrophoreseplatte in die mit Phosphatpuffer gefüllte Elektrophoresekammer wird die Elektrohorese im Strom

(Dauer 45 Minuten) durchgeführt.
Anschließend wird die Platte in 0,9 % iger NaCl - Lösung gewaschen, 24 Stunden darin eingelegt und nochmals mit neuer Lösung gewaschen, um nichtpräzipitierte Antikörper und Antigene zu entfernen. Nun wird die Platte mit Filterpapier bedeckt und getrocknet.
Die Platte ist jetzt so weit fertig um mit der AAP - speziefischen Färbung gefärbt zu werden.
Dazu wird nach Anfeuchten der Platte mit aqua dest. vorsichtig das Filterpapier entfernt und das Gel zur besseren Farbaufnahme ebenfalls angefeuchtet.
Die Herstellung der Farblösungen geschieht wie folgt:
20 ml Phosphatpuffer 0,1 M pH 7,6 und 2 ml 0,02 M KCN werden 10 Minuten bei 37 ^{o} C im Wasserbad inkubiert, 24 mg DL -α- Alanin -ß- naphtylamid - HCl in 2 ml Methanol und 30 mg Fast Blue B - Salt in 2 ml aqua dest. gelöst. Die beiden Lösungen werden gleichzeitig zum Phosphatpuffer gegeben.
Die Färbung erfolgt durch Bedecken der Elektrophoreseplatte mit Farbstofflösung und 1/2 stündiger Inkubation bei 37 ^{o} C im Brutschrank.
Nach Entnahme der Platte und wässern mit aqua dest. wird zur Entfernung der restlichen Farbstofflösung mit Phosphatpuffer gespült und mit aqua dest. nachgewaschen.
Zum Schluß trocknet man die Platte bei Zimmertemperatur.

Auswertung: Eine positive immunologische Reaktion ist durch eine quer zur Wanderungsrichtung verlaufende Präzipitationslinie angezeigt, da hier bei gleicher Konzentration von Antigen und Antikörper Immunkomplexe ausfallen.

4 .5. Ultrazentrifuge 100 000 G

Auch die Ultrazentrifuge wurde mit den Urinen der Probanden 4 und 12 durchgeführt, da sie während des Versuches die höchsten AAP - Werte zeigten.
Untersucht wurden die Proben der Versuchstage -2, 1, 2, 3 und 4 (= Leerwert, Versuchsintervall und Kontrollwert).
Zuerst wurde die AAP - Aktivität im Nativurin gemessen (= Ausgang). Dann wurden jeweils 8 ml Nativurin in ein Metallröhrchen pipettiert und immer zwei Röhrchen ausgewogen.
Nun erfolfte ungebremste Zentrifugation mit 40 000 RPM (= 100 000 G) im Vacuum bei + 2 ^{o} C über eine Stunde.
Nachdem der Überstand abgeschüttet war, wurden die Röhrchen auf

Sediment untersucht und im Versuchsprotokoll vermerkt (Tab.20). Mit einem Glasspatel wurde vorhandenes Sediment abgekratzt und in 1 ml Phosphatpuffer pro Röhrchen aufgenommen. Genauso wurde mit den Röhrchen ohne sichtbarem Sediment verfahren.
Jetzt erfolgte die photometrische Bestimmung der AAP - Aktivität (mU/ml) in Überstand und Sediment im EPPENDORF - Photometer bei 405 nm und Temperaturoptimum von 25 ^{o} C (Wasserbad)(Tab.21).

5 . Ergebnisse

5 .1. Enzymatische Ergebnisse

5 .1.1 Leerwerte der Alanin - Aminopeptidase (AAP)

Verschiedene Untersuchungen, die sich mit dem Problem der Enzymurie während der Diurese beschäftigten, zeigten, daß die AAP - Ausscheidung im Urin sowohl im tageszeitlichen Verlauf als auch in den individuellen und kollektiven Schwankungen eine hohe Konstanz und geringe Schwankungsbreite besitzt (110,111,112) (Abb.3).

Da an der Studie ausnahmslos nierengesunde Probanden teilnahmen, konnten zur Leerwertbestimmung alle Urine der beiden Leerwerttage (-2.,-1. Vt) herangezogen werden.
Der Mittelwert der AAP (mU/24 Std) des -2. Versuchstages in der Gruppe mit 2 x 1 g Vancomycin betrug 2779,68 ± 531,33 mU/24 Std (Schwankungsbereich: 2087,68 - 4021,4 mU/24 Std , n=13).
Für den -1. Versuchstag wurde ein Mittelwert von 3145,16 ± 669,94 mU/24 Std ermittelt (Schwankungsbereich: 1937,19 - 4569,47 mU/24 Std). Entsprechend den Einzelwerten wurde zussmmen ein Leerwert von 2962,43 ± 258,43 mU/24 Std errechnet.

Die Leerwerte der beiden Probanden mit 4 x 0,5 g Vancomycin betrugen am -2. Versuchstag im Mittel 2742,06 und am 1. Versuchstag 1811,04 mU/24 Std. Gemeinsam wurde ein Leerwert von 2276,55 mU/24 Std ermittelt (Abb.2 u. Tab.3).

In der 2 x 1 g Vancomycin - Gruppe betrug der Mittelwert der AAP (mU/ml) des -2. Versuchstages 2,25 ± 0,70 mU/ml (Schwankungsbereich: 1,241 - 3,777 mU/ml , n=13).
Am -1. Versuchstag belief sich der Mittelwert auf 2,55 ± 0,73 mU/ml (Schwankungsbereich: 1,201 - 3,804 mU/ml). Das ergab zusammen 2,4 ± 0,21 mU/ml (Abb.1).
Bei Gabe von 4 x 0,5 g Vancomycin betrug der Mittelwert am -2. Versuchstag 1,75 mU/ml, am -1. Versuchstag 2,04 mU/ml und zusammen 1,9 mU/ml (Abb.1).

5 .1.2 Auswirkungen der Antibiotikagabe auf die Enzymurie

Vancomycin wurde als Kurzinfusion (2 x 1 g/4 x 0,5 g) an drei aufeinanderfolgenden Tagen appliziert (1.,2. und 3. Vt). Der 4.,5. und 6. Versuchstag dienten zur Kontrolle. Die im folgenden genannten Abbildungen und Tabellen zeigen die entsprechenden Ergebnisse.

Gemessen an den von Mondorf (112) ermittelten Normalwerten der AAP,er gibt ihn mit 2000 - 6000 mU/24 Std für Männer an, zeigten alle Probanden an den Leerwerttagen normale AAP - Aktivitäten.
An den folgenden Tagen während und nach Medikamentengabe kam es zu keinem wesentlichen Anstieg der AAP - Aktivität.
Der höchste Mittelwert wurde bei Gabe von 2 x 1 g Vancomycin mit 3558,47 am 4. Versuchstag erreicht,gefolgt von 3541,51 mU/24 Std am 3. Versuchstag (Abb.2 u. Tab.3).
Die erhaltenen Ergebnisse bewegten sich während des gesamten Versuches im Normbereich.

Gleiches gilt auch für die Enzymaktivitäten bei Gabe von 4 x 0,5 g Vancomycin,wo die Ergebnisse noch etwas niedriger lagen.
Die höchsten Mittelwerte wurden mit 3231,35 mU/24 Std und 3063,56 mU/24 Std am 6. und 5. Versuchstag bestimmt.
Die höchste während des Versuches gemessene AAP - Aktivität lag mit 7345,18 mU/24 Std am 6. Versuchstag (Prob.9),die niedrigste mit 1085,41 mU/24 Std am 1. Versuchstag (Prob.13).
Da der Wert von Prob.9 sehr weit herausfiel und zum vorhergehenden Versuchstag eine große Diskrepanz bestand (2780 mU/24 Std),wurde der Wert als Ausreißer gewertet und bei den Berechnungen nicht berücksichtigt.

Weitere Aufschlüsse über die Ergebnisse der Enzymurie gibt die Maximadarstellung ,die die höchsten Enzymaktivitäten der einzelnen Probanden während oder nach Vancomycingabe in aufsteigender Reihenfolge zeigt (Abb.13).

Bei der Betrachtung der AAP - Ausscheidung in mU/ml in der 2 x 1 g Vancomycin - Gruppe fallen sofort die geringen Schwankungen auf (Abb.1).
Der höchste Mittelwert wurde am 1. Versuchstag mit 2,55 mU/ml erreicht,gefolgt vom 6. Versuchstag mit 2,40 mU/ml.
Der niedrigste Mittelwert wurde am 3. Versuchstag mit 2,03 mU/ml ermittelt (Abb.1 u. Tab.2).

Die AAP - Ausscheidung der Probanden der 4 x 0,5 g Vancomycin - Gruppe verhielt sich ähnlich konstant,lag aber wie schon die AAP (mU/24 Std) ebenfalls niedriger.
Die höchsten Mittelwerte wurden am -1. und 4. Versuchstag mit je 2,04 mU/ml registriert.
Der niedrigste Mittelwert fand sich mit 1,75 mU/ml am -2. Versuchstag,gefolgt von 1,81 mU/ml am 2. Versuchstag (Abb.1 und Tab.2).

Um die Verläufe der AAP - Konzentrationen besser und genauer werten zu können,wurden neben den Mittelwerten und Streubereichen auch noch die Mediane graphisch dargestellt.(Abb.4 u. 5,Tab.4 u. 5).
Beim Vergleich der beiden Graphen ($\bar{x}$ und $\tilde{x}$ mU/24 Std) fällt auf, daß sowohl Ausgangswerte als auch Werte der beiden ersten Medikationstage sehr konstant sind.
Während es bei den Mittelwerten ab 3. Versuchstag zu höher gelegenen Werten (bis 3558 mU/24 Std) kommt,steigen die Mediane nur am 3. Versuchstag an,um sich dann auf einem tieferen konstanten Niveau um 3300 mU/24 Std einzupendeln.(Abb.5).
Demgegenüber zeigen die Mittelwerte und Mediane der AAP (mU/ml) einen fast gleichen Verlauf,wobei die Mediane gering niedriger liegen (Abb.4).
Auf eine separate Darstellung der Mediane der 4 x 0,5 g Vancomycin - Gruppe wurde verzichtet,da sie aufgrund der niedrigen Probandenzahl keine Aussagekraft besessen hätte.
In Abb.7 und 8 wurden die Einzelverläufe aller Probanden (AAP mU/ml und mU/24 Std) dargestellt,um nichts von deren Aussagekraft zu verlieren.
Objektiviert wurden die Ergebnisse durch die Abb. 9 und 10,in denen die Differenzen der AAP,ausgehend von einem Gesamtleerwert,aufgetragen wurden (s.a. Tab.9 u. 10).
Hier zeigt sich,daß die AAP - Aktivität (mU/ml) sich in sehr engen Grenzen zwischen + 1 und - 1 mU/ml bewegt.

Die AAP (mU/24 Std) streut an den ersten drei Versuchstagen etwas mehr,bis ca. 2400 mU nach beiden Seiten.
Bis zum 4. Versuchstag,dem Tag nach Beendigung der Vancomycin - Gabe,hat sie sich praktisch normalisiert.

Daraus läßt sich schließen,daß das Tubulussystem,wie nicht anders zu erwarten war,mit einem Anstieg der AAP - Ausscheidung auf die Medikamentengabe reagiert,sich aber in Grenzen hält und

damit gegen eine Schädigung der Niere spricht.
Die Abbildung 6 zeigt die Ausscheidung der AAP in mU/min (s.a. Tab.6).Diese Abbildung erlaubt allerdings nur eine deskriptiv statistische Aussage,da diese Werte rein rechnerisch aus der Gesamt - AAP - Konzentration (mU/24 Std) ermittelt wurden.

Wie schon unter Punkt 4 (Analysemethoden) erwähnt,wurde bei zwei Probanden eine Tageskinetik der AAP durchgeführt,um einen besseren Überblick über die Veränderungen der AAP - Ausscheidung zwischen zwei Infusionen zu bekommen.Sie wurde mit den Prob. 3 und 5 aus der Versuchsgruppe 2 x 1 g Vancomycin durchgeführt.
Die Probanden stellten sich freiwillig zur Verfügung.
Die Ergebnisse sind in Abb.14 und 15 und den Tab.13 und 14 dargestellt.
Bei Prob.3 sieht man,daß die Werte der AAP nach der Infusion deutlich ansteigen (t_o :1,939 mU/ml,1743,16 mU/24 Std ; t_1 :3,868 mU/ml,3477,33 mU/24 Std),während das Urinvolumen deutlich absinkt (V_{to} = 85 ml,V_{t1} = 41 ml).Vier Stunden post infusionem ist die AAP wieder unter den Ausgangswert abgesunken und die Urinausscheidung hat sich wieder verbessert.
Nach Gabe der zweiten Infusion kommt es zu einem erneuten Anstieg der AAP - Ausscheidung (t_6 :2,489 mU/ml,2237,61 mU/24 Std), der aber nicht mehr so ausgeprägt ist wie der erste.
Auch das Urinvolumen ändert sich jetzt nur unwesentlich (Abb.14).
Die Ausscheidung der AAP mU/min fällt innerhalb einer Stunde steil ab und bleibt auch nach der zweiten Infusion niedrig (t_1 :2,64 mU/min,t_2 :0,72 mU/min).

Bei Prob.5 verhält es sich ähnlich.Auch er reagiert auf die erste Infusion mit einem Anstieg der AAP - Aktivität,der aber nicht so ausgeprägt wie bei Prob.3 verläuft (t_o :1,745 mU/ml, 3612,15 mU/24 Std ; t_1 :2,202 mU/ml,4558,14 mU/24 Std).
Nach sechs Stunden ist auch seine AAP - Ausscheidung wieder unter den Ausgangswert abgesunken.
Seine Urinausscheidung zeigt einen fast konstanten Verlauf mit nur geringen Schwankungen.Die AAP (mU/min) fällt ebenfalls stark ab,aber nicht so schnell wie bei Prob.3 (t_2 :2,52 mU/min, t_4 :0,83 mU/min) (Abb. 15).
Die AAP - Aktivität pro Probenvolumen (mU/V_{tx}) ist bei beiden Probanden sehr gering.Sie sinkt innerhalb von vier Stunden nach der 1.Infusion noch weiter ab (Tab.13 u.14).
Alle bei der Tageskinetik ermittelten Werte lagen im Normbereich.

5 .2. Immunologische AAP - Bestimmung unter Therapie

Wie bereits unter 4.4. ausgeführt wurde die immunologische AAP - bestimmung mit der Überwanderungselektrophorese nach BUSSARD durchgeführt.Prinzip und Durchführung siehe dort.
Aufgrund geeigneter AAP - Werte wurden Prob.4 und 12 ausgesucht.

Wie auf dem Orginalprotokoll und auf der Abb.20 zu sehen ist, zeigt sich in den bestückten Kammern 1 - 7 (Prob.4) und 9 - 15 (Prob.12) jeweils nur eine dezente Präzipitationslinie,die in ihrer Stärke den relativ geringen AAP - Konzentrationen ent= spricht.In den Kammern 17 - 19 wurde zur Kontrolle ein Standard (1:10,1:20 und 1:50 verdünnt) als Antigen eingebracht.
Die Kammern 8,16 und 20 blieben frei.
Prob.4 zeigt die stärkste immunologische Reaktion am 1.,2. und 4. Versuchstag (Kammern 2,3,5).Das entspricht auch den relativ hohenkinetisch gemessenen Konzentrationen am 2. (3485,93 mU/24Std) und 4. Versuchstag (4037,75 mU/24Std).Erstaunlich ist,daß sich am 1. Versuchstag eine ähnliche Bande zeigt,obwohl die AAP - Konzentration mit 2970,86 mU/24Std deutlich niedriger liegt. Außerdem zeigt sich am 3. und 5. Versuchstag nur eine sehr schwache Reaktion,obwohl die AAP - Konzentrationen mit 4515,4 und 4586,17 mU/24Std die höchsten erreichten Konzentrationen darstellen (Abb.19 u. 20).
Prob.12 zeigt die stärksten Banden am 3.,4.,5. und 6. Versuchs= tag (Kammern 12 - 15),was den AAP - Konzentrationen von 4401,96 , 3778,3 und 3469,62 mU/24Std entspricht.
Erstaunlich ist auch hier,daß die Bande des 6. Versuchstages mit 2965,2 mU/24Std genauso deutlich ausfällt ,während sich am 2. Versuchstag (4812,49 mU/24Std) nur eine vergleichsweise geringe Reaktion zeigt (Abb.19 u. 20).
Diese Befunde lassen sich nicht eindeutig klären.
Die Kontrolle mit dem Standard stellte sich wie erwartet dar. Mit sinkender Konzentration (=steigender Verdünnung) wird die immunologische Reaktion schwächer (Abb.20).

5 .3. Ergebnisse der Ultrazentrifuge

Prinzip und Durchführung siehe unter 4.5.
Nach dem Zenrifugieren wurde evtl. aufallende Trübung des Über= standes und ausgefallenes Sediment im Versuchsprotokoll ver= merkt (Tab.20).Bei Prob.4 war der Überstand an allen Tagen klar. Außer am 1. Versuchstag fiel anallen Tagen Sediment aus.

Bei Prob.12 war der Überstand am -2. und 4. Versuchstag trüb und nach einem Tag fiel ein weißliches Sediment aus.
An den übrigen Versuchstagen war der Überstand klar.Im Röhrchen 2 (1.Vt) war sofort ein Sediment sichtbar,in den anderen fand sich kein Hinweis darauf.
Nun wurde die AAP - Aktivität im Ausgang (Nativurin),Überstand und Sediment gemessen und verglichen.(s.Tab.21).
Das Ergebnis der Sedimentmessung mußte noch durch '8' dividiert werden,da das Sediment aus 1 ml Nativurin mit 8 ml Phosphat=puffer aufgenommen wurde.
In den Abbildungen 21 und 22 ist die gemessene AAP - Aktivtät (mU/ml) vom Ausgang graphisch gegen die des Überstandes und die der Summe aus Überstand und Sediment dargestellt.
Bemerkenswert ist,daß die AAP - Aktivität allein des Überstandes bei Prob.4 am 2. Versuchstag und bei Prob.12 am 2. und 3. Ver=suchstag höher ist als die des Ausgangswertes.

5 .4. Ergebnisse der Stuhluntersuchungen

Bei den ersten fünf Probanden wurde eine dreimalige bakterielle Stuhluntersuchung durchgeführt (1.,3. und 5. Versuchstag) um eventuelle Veränderungen der normalen Bakterienflora unter Vancomycin erkennen zu können.Die Ergebnisse sind in Tab.23 dargestellt.
Unter einer Gabe von 2 x 1 g Vancomycin pro Tag läßt sich in der Darmflora keine Veränderung des Enterobacteriaceaeanteiles feststellen.Dagegen findet man einen Abfall des Enterokokken=anteils.Dies ist nicht überraschend,da Vancomycin gegenüber Enterokokken eine gute Aktivität aufweist.
Nicht untersucht wurde das Verhalten des Bacteroidesanteils, welcher allerdings nicht reduziert werden dürfte,da Vancomycin in vitro gegen diese Gruppe nicht wirksam ist.

5 .5. Sonstige Ergebnisse

Um eventuelle Veränderungen erfassen zu können wurde vor Beginn und nach Beendigung des Medikationsintervalls eine Kontrolle des Blutbildes durchgeführt.
Hierbei kam es zu keinen bemerkenswerten Veränderungen.Die Er=gebnisse variierten nur gering nach beiden Seiten (Tab.22).
In der Abb.16 und den Tabellen 15 - 17 sind die Ergebnisse der

Kreatinin - Bestimmungen (Harn,Serum,Clearance) dargestellt.
Das Harn - Kreatinin fiel von 161,67 mg/dl (1.Vt),nach einem leichten Anstieg auf 168,27 (3.Vt),auf 137,07 mg/dl am 5. Versuchstag ab.
Das Serum - Kreatinin fiel ebenfalls von 1,09 mg/dl (1.Vt) über 1,01 mg/dl (3.Vt) auf 0,96 mg/dl am &. Versuchstag ab.
Die Kreatininclearance zeigte ein gegenläufiges Verhalten. Nach einem Wert von 97,13 ml/min am 1. Versuchstag kam es zu einem Anstieg der Werte am 3. (115,20 ml/min) und 5. (116,13 ml/min) Versuchstag.
Die Ergebnisse der Harnstoff -und Harnsäurebestimmungen zeigen die Abb.17 und Tab.18 .Beide Parameter fielen im Verlauf vom 1. über 3. zum 5. Versuchstag leicht ab.Die ermittelten Werte lagen alle innerhalb des Normbereiches.
Die Leberwerte (γ - GT,GPT,GOT) zeigten nur minimale Veränderungen und einen konstanten Verlauf.Sie lagen stets im Normbereich (s.Abb.18 und Tab.19).
Die täglichen Untersuchungen des Urins auf Protein,Erythrozyten, Bilirubin,Urobilinogen,Keton,Glukose,Nitrit und pH zeigten keine pathologischen Befunde.

6 . Verträglichkeit des Antibiotikums im Versuch

Vancomycin wurde während des Versuches, bei langsamer Applikation, gut vertragen.
Bei drei Probanden der ersten Versuchsgruppe kam es zu den im folgenden beschriebenen Nebenwirkungen.
In diesen Fällen wurde 1 g Vancomycin in 120 ml 0,9 % iger NaCl - Lösung (≙ 0,8 % iger Lösung).

1 .) Prob. P.O., 27 Jahre, 1,73 m, 62 kg

Anamnese: keine organischen Vorerkrankungen, normale Nierenfunktion, keine bekannte Antibiotikaallergie

Laborwerte: Harnstoff 31 mg/dl Harnsäure 5,9 mg/dl

Leukozyten	4,8 x 10^3		- GT	10	U / l
Erythrozyt.	4,98 x 10^6		GOT	8	U / l
Hb	16,1	g%	GPT	8	U / l
HK	49,6	%	AP	93	U / l
MCV	99	μ^3	Kreatinin (S)	1,1	mg/dl
Hb E	32,3	µµg	Bilirubin	0,8	mg/dl

AAP	2,512	mU/ml	Urin (Stick):	pH 6,5
AAP	2185,44	mU/24 Std	Eiweiß ∅	Keton 5 mg/dl
V_U	870	ml/24 Std	Glucose ∅	Urobilinogen 0,1 mg/dl
Kreatinin= clearance	72	ml/min	Blut ∅	
			Bilirubin ∅	

Versuchsablauf: Nach wenigen Millilitern der 0,8 %igen Infusions= lösung (1g Vancomycin/120 ml 0,9 %iger NaCl) klagte der Proband über ein Jucken der Kopfhaut, das sich über den ganzen Körper ausbreitete. Gleichzeitig trat eine Rötung an Kopf, Hals und Thorax auf. Die Infusion wurde unterbrochen.
Nach einer Kalzium - Injektion kam es zu einer sofortigen Besserung der Beschwerden, die nach einer Stunde ganz verschwanden.

Da Vancomycin als stark gewebsreizendes Medikament bekannt ist, wurde es stärker verdünnt (1g/250 ml NaCl ≙ 0,4 %iger Lösung).

Nach einer Woche wurde dem Probanden erneut eine Infusion ange= hängt, auf die er wie zuvor reagierte. Die Infusion wurde abge= brochen.
Das wiederholte Auftreten bei empfohlener Verdünnung wurde als medikamenten - allergische Reaktion gewertet und der Proband nach Rücksprache mit dem Versuchsleiter vom weiteren Versuch ausgeschlossen.

Eine ihm dringend empfohlene Allergietestung lehnte der Proband ab !

Nachkontrolle:

Leukozyten	6,6 x 10^3	Harnstoff	21 mg/dl
Erythrozyten	4,32 x 10^6	Harnsäure	5 mg/dl
Hb	14,6 g %	γ - GT	9 U / l
HK	43 %	GOT	6 U / l
MCV	100 u ^{3}	GPT	6 U / l
HB_E	33,8 µµg	AP	77 U / l
		Kreatinin (S)	0,9 mg/dl
		Bilirubin (S)	0,5 mg/dl
AAP	4,1 mU/ml	Urin (Stick):	pH 6,5
AAP	3007,5 mU/24 Std	Eiweiß ø	Keton ø
V_U	750 ml/24 Std	Glucose ø	Urobilinogen ø
Kreatinin= clearance	69 ml/min	Blut ø	
		Bilirubin ø	

Bei der Nachuntersuchung findet sich der Proband bei allge= meinem Wohlbefinden.

2 .) Prob. M.H.,28 Jahre, 1,78 m,73 kg

Anamnese: keine organischen Vorerkrankungen,normale Nieren= funktion,keine bekannte Antibiotikaallergie

Laborwerte:

Leukozyten	6,5 x 10^3	Harnsäure	4,5 mg/dl
Erythrozyten	5,25 x 10^6	γ - GT	11 U / l
Hb	15,5 g %	GOT	9 U / l
HK	44,7 %	GPT	10 U / l
MCV	86 µ ^{3}	AP	93 U / l
HB_E	29,6 µµg	Kreatinin (S)	1,2 mg/dl
		Bilirubin (S)	0,6 mg/dl
AAP	1,87 mU/ml	Urin (Stick):	pH 6,0
AAP	3221,13 mU/24 Std	Spur Eiweiß	Keton ø
V_U	1720 ml/24 Std	Glucose ø	Urobilinogen ø
Kreatinin= clearance	84 ml/min	Blut ø	
Harnstoff	37 mg/dl	Bilirubin ø	

Versuchsablauf: Während der Infusion (1 g Vancomycin/120 ml 0,9 %iger NaCl ≙ 0,8 %iger Lösung) traten bei dem Probanden ein Kribbeln der Kopfhaut,eine leichte Gesichtsrötung und ein leichter bis mittelstarker Juckreiz am ganzen Körper auf. Da der Proband die Beschwerden als nicht störend empfand,wurde

die Infusion bei ihm nach mehrmaligem Befragen nicht abgebrochen. Nach Beendigung der Infusion verschwanden alle genannten Beschwerden sofort.
Er bekam nach einer Woche ebenfalls eine neue Infusion (1g Vancomycin/250 ml 0,9 %iger NaCl ≙ 0,4 %iger Lösung).
Da bei dieser Konzentration keine neuen Beschwerden auftraten, nahm der Proband nach einer Unterbrechung von mehreren Wochen erneut am Versuch (4 x 0,5 g Gruppe) teil (Ergebnisse Prob. 6).

Nachkontrolle:

Leukozyten	$8{,}2 \times 10^3$	γ - GT	10 U / l
Erythrozyten	$5{,}01 \times 10^6$	GOT	8 U / l
Hb	14,4 g %	GPT	8 U / l
HK	43,1 %	AP	93 U / l
MCV	86 μ^3	Kreatinin (S)	0,9 mg/dl
HB_E	28,7 $\gamma\gamma$g	Bilirubin (S)	0,8 mg/dl

AAP	2,43 mU/ml	Urin (Stick):	pH 6,0
AAP	3284,85 mU/24 Std	Eiweiß ∅	Keton ∅
V_U	1350 ml/24 Std	Glucose ∅	Urobilinogen ∅
Kreatinin-clearance	116 ml/min	Blut ∅	
Harnsäure	4,7 mg/dl	Bilirubin ∅	
Harnstoff	37 mg/dl		

3 .) Prob. D.D.,24 Jahre, 1,70 m,66 kg

Anamnese: keine organischen Vorerkrankungen,normale Nierenfunktion,keine bekannte Antibiotikaallergie

Laborwerte:

Leukozyten	$4{,}9 \times 10^3$	γ - GT	12 U / l
Erythrozyten	$5{,}01 \times 10^6$	GOT	9 U / l
Hb	16,3 g %	GPT	7 U / l
HK	48,1 %	AP	79 U / l
MCV	96 μ^3	Kreatinin (S)	1,1 mg/dl
HB_E	32,5 $\gamma\gamma$g	Bilirubin (S)	0,9 mg/dl

AAP	2,13 mU/ml	Urin (Stick):	pH 6,0
AAP	2236,5 mU/24 Std	Eiweiß ∅	Keton ∅
V_U	1050 ml/24 Std	Glucose ∅	Urobilinogen ∅
Kreatinin-clearance	85 ml/min	Blut ∅	
Harnstoff	28 mg/dl	Bilirubin ∅	
Harnsäure	6,2 mg/dl		

Versuchsablauf: Nach wenigen Millilitern der 0,8 %igen Infusionslösung (1 g Vancomycin/120 ml 0,9 %iger NaCl - Lösung) trat ein starker Juckreiz mit Rötung im Gesicht,am Hals und am Stamm auf,woraufhin die Infusion abgebrochen wurde. Daraufhin besserte sich das Befinden des Probanden sofort. Nach einer Stunde waren alle Erscheinungen verschwunden. Eine Calcium - Injektion wurde vom Probanden abgelehnt.

Nach einer Woche bekam er erneut eine Infusion angelegt (1 g Vancomycin/250 ml 0,9 %iger NaCl ≙ 0,4 %iger Lösung). Diese Dosierung vertrug der Proband nun,bei langsamer Applikation, gut,doch nach eigenhändiger Erhöhung der Einlaufgeschwindigkeit trat wieder ein starker Juckreiz und eine Gesichts- und Halsrötung auf.
Die Infusion wurde gestoppt und nach einer Stunde waren alle Erscheinungen verschwunden.
Nach Rücksprache mit dem Versuchsleiter wurde auch dieser Proband vom weiteren Versuch ausgeschlossen.

Eine Nachkontrolle der Labor- und Nierenfunktionsparameter war bei dem Probanden nicht möglich,da er inzwischen verzogen ist.Bei telefonischer Befragung gab er ein uneingeschrängtes Wohlbefinden an.

Die hier beschriebenen Nebenwirkungen sind von Vancomycin schon bekannt (s. Kapitel 2).
Der Hersteller und verschiedene Autoren (39,52) weisen jedoch darauf hin,daß sie weniger häufig und schwächer auftreten, wenn Vancomycin langsamer (20 - 30 min) und in einer größeren Flüßigkeitsmenge (100 - 200 ml) gelöst infundiert wird.
Dies kann hier bestätigt werden,da nach Gabe von 1 g Vancomycin in 250 ml Flüßigkeit ähnliche Beschwerden,außer bei den oben beschriebenen Fällen,nur noch einmal auftraten.
Der Proband klagte im Verlauf der Infusion über gespannte Kopfhaut,Juckreiz an Oberkörper und Kopf,Katergefühl und ein Anschwellen der Infusionshand (Prob.3 T.G.,25 Jahre, 1,74 m, 70 kg,keine organischen Vorerkrankungen,normale Laborwerte, normale Nierenfunktion,keine bekannte Antibiotikaallergie). Alle Beschwerden besserten sich nach Beendigung der Infusion sofort und waren nach einer Stunde ganz verschwunden.

Bei Proband 4 traten ab 2. Versuchstag Durchfälle auf,die sich aber bis zum Ende des Versuches wieder normalisierten (s. auch Tab. 23,Stuhlanalysen).

Andere Nebenwirkungen traten während des Versuches nicht auf und sind auch später (Zeitraum zwei Jahre) nicht bekannt ge= worden.
Alle unter Vancomycin beobachteten Nebenwirkungen wurden dem Hersteller mitgeteilt.

7 . Diskussion

Staphylokokken - Infektionen zeigen seit Jahren eine zunehmende Inzidenz.
Vancomycin ist als hochpotentes Antibiotikum bei solchen Infektionen sehr wirksam (14,18,19,20,55,56,61,62).
Da von verschiedenen Autoren wiederholt über Fälle von Nephrotoxizität unter Vancomycin berichtet wurde und wegen seiner klinischen Wichtigkeit mußte dies neu überprüft werden.

Zur Untersuchung in der frühen Phase der Toxizität sind Serum - kreatinin und die Kreatininclearance nicht ausreichend geeignet, da sie selbst bei extensiven Nierenschäden im Normbereich bleiben können (118).
Als Parameter für die späte Phase ist deren Wert (Anstieg des Serum - Kreatinin, Abfall der Clearance) jedoch weiter unbestritten.

Für diese Untersuchung sehr gut geeignet ist die Alanin - Aminopeptidase (AAP), ein Leitenzym aus dem Bürstensaum des proximalen Nierentubulussystems, das bei ausgedehnten Untersuchungen der Arbeitsgruppe Mondorf gewonnen werden konnte (111 - 114).
Die Richtigkeit dieser Methode wird auch von Prescott bestätigt, der die AAP als derzeit am besten zur Verifizierung einer frühen Nierenschädigung geeignet hält (118).

Im hier verwendeten Probandenmodell nach Mondorf erhalten die Probanden an drei aufeinanderfolgenden Tagen das zu untersuchende Medikament in einer Dosierung, die den therapeutischen Dosierungsempfehlungen entspricht.
An Hand der AAP können so in einer sehr frühen Phase der Toxizität Sofortwirkungen, kummulative und bei Medikamentenkombinationen auch additive Wirkungen auf das proximale Tubulussystem deutlich gezeigt werden.
Für eine Reihe von so durchgeprüfte Antibiotikas konnte in einzelnen Fällen (Cephazetril, Cephoperazon, Aminoglykoside) eine Nephrotoxizität bestätigt werden.
Dawey und Cowley beschreiben das Drei - Tage - Modell als ein stichhaltiges, aussagekräftiges Suchverfahren zur Feststellung der Nephrotoxizität eines Medikamentes am gesunden Probanden (119).

In der Gruppe, die 2 x 1 g Vancomycin/die erhielten (n = 13), zeigte die AAP - Aktivität mU/24Std eine hohe Konstanz und auch bei der AAP mU/ml wurden keine signifikanten Veränderungen festgestellt.

Bei den Probanden der Versuchsgruppe mit 4 x 0,5 g Vancomycin/die (n = 2) verhielt sich die AAP (mU/ml,mU/24Std) entsprechend konstant,die AKtivitäten lagen aber unter denen der 2 x 1 g - Gruppe.
Dies war auch zu erwarten,da Vancomycin fast ausschließlich als aktive Substanz über die Niere ausgeschieden wird und höhere Medikamentenkonzentrationen am proximalen Tubulussystem auch höhere Enzymkonzentrationen im Urin bewirken (41).

Mondorf und Mitarbeiter fanden schon unter Normalbedingungen diese hohe Konstanz und niedrige Streuung der AAP,sowohl in individuellen und kollektiven als auch tageszeitlichen Schwankungen (112).
Diese Befunde wurden auch von Zegelman bestätigt (111).
Alle Werte lagen im von Mondorf ermittelten Normbereich (112).

Die Konstanz der gemessenen AAP - Aktivitäten und der geringe Anstieg unter Vancomycin sprechen gegen eine Tubulotoxizität des Medikamentes.

Bei der Untersuchung der Kreatinin - Werte zeigte sich sogar ein positiver Effekt.
Sowohl Serum - als auch Harn - Kreatinin blieben fast konstant in ihren Werten innerhalb des Normbereiches,während die Kreatininclearance vom 1. (97 ml/min) zum 5. Versuchstag auf 116 ml/min anstieg.
Dies spricht mit einer Erhöhung des 24 Stunden - Urinvolumens ab 3. Versuchstag für eine Verbesserung der Nierenfunktion.

Die Leberwerte (γ- GT,GOT,GPT),die Routine - Blutlaborwerte (Elektrolyte,Blutzucker,Harnsäure,Harnstoff,Hämoglobin) und die Harnuntersuchung auf Protein,Erythrozyten,Leukozyten und Bakterien zeigten nur geringe Schwankungen innerhalb des Normbereiches,letzteres keine pathologischen Veränderungen.
In der Literatur wird über Fälle von Proteinurie,Hämaturie und Nitratretention berichtet (4,98).
Transitorische hämopoetische Reaktionen wie Leukopenie,Anämie und Eosinophilie werden beschrieben,normalisieren sich aber alle schnell nach Absetzen des Medikamentes wieder (18,38, 104 - 106).In der Studie wurde bei den Blutbildkontrollen kein Anhalt dafür gefunden.

Der bei den Stuhluntersuchungen auffallende Abfall des Enterokokkenanteils unter Vancomycin läßt sich durch dessen gute Wirksamkeit gegen Enterokokken erklären (5,22,24,26).

Die Verträglichkeit von Vancomycin während des Versuches war gut. Bei drei Probanden kam es zu den unter Punkt 4 beschriebenen Reizerscheinungen (Rötung an Gesicht und Stamm, Juckreiz). Zwei der drei Probanden wurden nach Rücksprache mit dem Versuchsleiter vom weiteren Versuch ausgeschlossen. Der dritte nahm nach einer Pause von mehreren Wochen erneut teil (Prob.Nr.6). Bei verschiedenen Probanden beobachtete man an der Infusionshand eine Gewebsreizung (Rötung), die nach Verminderung der Infusionsgeschwindigkeit sofort verschwand.

Über das nephro-toxische Potential von Vancomycin bestehen unterschiedliche Auffassungen.
Einerseits beschreibt Waisbren in eier Studie den Nierenschaden als häufigste toxische Manifestation von Vancomycin. Ein Patient ist möglicherweise, unter anderem, an den Folgen der Behandlung verstorben (98). Bei drei weiteren Fällen handelte es sich um junge Leute, die vor Beginn ihrer Erkrankung eine normale Nierenfunktion hatten (98).
Woodley und Hall berichten ebenfalls von einem Patienten der unter Vancomycin - Therapie einen Nierenschaden entwickelte (55).

Andererseits haben Tierstudien nur eine geringe Toxizität ergeben, obwohl sich post mortem in der Niere höchste Konzentrationen fanden (37,97).
Verschiedene Autoren berichten, daß sich kein Hinweis auf eine Nephrotoxizität beim Menschen ergab (64,94).
Bei Nierentransplantierten fand sich keine Funktionseinschränkung, bei Niereninsuffizienten keine Verschlechterung der aktuellen Nierenfunktion (96).
Benett und Bagby beschreiben sogar zwei Fälle, bei denen trotz schwerer Nierenfunktionsstörung und verlängerter Halbwertszeit (Hämodialysepatienten) Vancomycin zum Vorteil der Patienten angewandt werden konnte. Hierbei ergab sich kein Anhalt für eine Toxizität (120).
An anderen Nebenwirkungen werden in der Literatur noch vereinzelt Fälle von generalisiertem Hautausschlag (2/54 Pat.) und schwerem Schüttelfrost mit Schocksymptomen (2/54 Pat.) beschrieben (98). Eine anaphylaktische Reaktion ist vorgekommen (103).
In unserer Studie traten Schüttelfrost oder Schock nicht auf.

Sehr viele Autoren berichten auch von einer Ototoxizität des Medikamentes (19,22,55,56,98), während sie in anderen Untersuchungen nicht beobachtet wurde (69,99).
In den beschriebenen Fällen von Ototoxizität lagen aber immer

Bedingungen vor,die die Schädigung begünstigten (eingeschrängte Nierenfunktion,Kombination mit anderen Medikamenten,zu hohe Dosierung).
Da unsere Studie dieses Problem nicht zum Gegenstand hatte und eine Ototoxizität vom Testansatz (therapeutische Dosis, Nierengesunde,Monomedikamentengabe) auch nicht zu erwarten war, wurde die Wirkung auf das Gehör nicht untersucht.
Uns ist keine derartige Beeinträchtigung bekannt geworden.

Eine von Newfield und Roizen (107) beschriebene blutdruck= senkende Wirkung konnte nicht bestätigt werden.
Die Autoren führen diese dosisabhängige Wirkung auf eine zu rasche und hochdosierte Verabreichung von Vancomycin zurück.

Zusammenfassend kann man sagen,daß die alleinige Anwendung von Vancomycin in therapeutischen Dosierungsempfehlungen an der gesunden,nicht vorgeschädigten Niere keine pathologischen Veränderungen hervorruft.
Das gleiche gilt auch für andere Organsysteme wie Leber,Gehör und das Blut.
Um die Häufigkeit der schon bekannten und mehrfach beschriebenen Hautreizungen (42,57) zu vermindern,muß das Medikament in einer größeren Flüßigkeitsmenge (0,5 g/100-200 ml) gelöst und über einen Zeitraum (20-30 min.) infundiert werden.
Die Beachtung dieser Hinweise mindert auch die Stärke der Gewebsreizung (39,52).

Die Problematik der Anwendung von Vancomycin beim vorgeschädigten Nierenpatienten konnte im Rahmen des durchgeführten Versuchs= programmes nicht beurteilt werden.
Da das Vorhandensein von präexistentem Nierenschaden,die zu= grunde liegende Erkrankung,Veränderungen im renalen Plasma= fluß,Elektrolytschwankungen und die gleichzeitige Verwendung von anderen nierentoxischen Medikamenten zur Induktion eines irreversiblen Nierenschadens beitragen,muß die Dosis bei solchen Veränderungen entsprechend reduziert werden.
Bei leichter Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 30-50 ml/min) gibt man 1 g / die,bei schwerer Niereninsuffizienz oder Urämie (Kreatininclearance 10 ml/min) muß eventuell auf 1 g / 7 Tage reduziert werden.Diese Dosierung gilt als sicher und wirksam.
Andere Noxen müssen ausgeschaltet werden.
Außerdem sollten diese Patienten vom Therapeuten engmaschiger auf eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion untersucht werden.

Abschließend sei noch bemerkt,daß in dieser Arbeit nach Rück=
sprache mit dem Biomathematischen Institut der Universität
Frankfurt auf ausführliche biomathematische Berechnungen ver=
zichtet wurde.Wir beschränkten uns auf die deskriptive Statistik.
Durch die Art des Versuchsansatzes erschien eine weitergehende
biomathematische Auswertung nicht sinnvoll.

8 . Zusammenfassung

Staphylokokken - Infektionen zeigen seit Jahren eine hohe Incidenz.Bei diesen Infektionen ist Vancomycin hoch wirksam. Da aber in der Vergangenheit immer wieder von toxischen Nierenschäden unter Vancomycin - Therapie berichtet wurde (4,22,55, 64,94,98,101) mußte dessen Nephrotoxizität an Hand von Parametern einer frühen Schädigung,wie dem Bürstensaumenzym AAp (Alanin - Aminopeptidase),untersucht werden.
Das Serum - Kreatinin und die Kreatininclearance sind nicht so zuverlässige Parameter,da sie selbst bei ausgeprägten Nierenschäden im Normbereich bleiben können (118).

Im Mondorf'schen Probandenmodell,bei Gabe der höchsten in der Klinik verwendeten Dosen über drei Tage,können frühe und additive Effekte auf die proximale Tubuluszelle demonstriert werden.
Die Studie wurde mit 15 gesunden männlichen Probanden im Alter zwischen 21 und 28 Jahren und normaler Nierenfunktion durchgeführt,die in der Vorgeschichte keine Nierenerkrankungen hatten. Das Serum - Kreatinin überstieg 1,2 mg/dl nicht.Die Kreatininclearance war größer als 80 ml/min/1,73 m^2,der Protein - Test im Urin negativ und der Blutdruck normal.Die tägliche Harnausscheidung lag zwischen einem und zwei Litern.
13 Probanden erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen 2 x 1 g Vancomycin / die als Kurzinfusion,zwei Probanden 4 x 0,5 g / die.
Untersucht wurden die 24 Stunden - Sammelurine an zwei Tagen vor,während der Medikamentengabe und drei Tagen danach.
Die kinetische Aktivität der AAP wurde im Nativurin gemessen.

Als Substrat diente L - alanine - p - nitranilide (Fa. MERCK, Darmstadt) in Phosphatpuffer bei pH 7,6.
Im Testansatz wurden 0,2 ml Alanin - Substrat,1,6 ml Phosphatpuffer und 0,2 ml der Urinprobe in einer Vollküvette gemischt und die Aktivität bei 405 nm im Wasserbad (25° C) gemessen.

Die Mittelwerte der AAP - Aktivität im 24 Stunden - Urin am -2. Versuchstag,zwei Tage vor Vancomycingabe,betrugen in der Gruppe mit 2 x 1 g Vancomycin 2779 $\pm$ 531 mU/24 Std,bei Gabe von 4 x 0,5 g 2742 $\pm$ 422 mU/24 Std (s.Abb.2,Tab.3).
Weder in der ersten noch in der zweiten Gruppe zeigten die Mittelwerte der AAP eine signifikante Veränderung,

Die Werte lagen im Normbereich.
Auch die AAP - Aktivität pro Milliliter blieb sehr Konstant (s.Abb.1 u.Tab.2).
Das Serum - Kreatinin lag unverändert zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl.
Die Kreatininclearance stieg von 97 (71 - 119) ml/min am ersten Versuchstag über 115 (66 - 142) am dritten auf 116 (95 - 147) ml/min am 5. Versuchstag.
Eine bei zwei Probanden durchgeführte Tageskinetik zeigte,daß die Medikamentengabe wohl zu einem kurzzeitigen Anstieg der AAP - Aktivität im Urin führt,sich aber innerhalb von sechs Stunden wieder dem Ausgangswert angleicht (Abb.14,15 u.Tab.13,14)
Die Ergebnisse lagen ebenfalls im von Mondorf et al. ermittelten Normbereich.
In der bei zwei Probanden mit geeignete AAP - Werten durchgeführten Überwanderungselektrophorese nach BUSSARD fanden sich nur sehr schwache Immunpräzipitate,was auf die geringe Enzymaktivität im Urin hindeutet.Der Standard stellte sich durch deutliche Präzipitate dar (s.Abb.20).
Urinproben der gleichen Probanden wurden mit 100 000 G zentrifugiert und die AAP - Aktivitäten in Ausgang,Sediment und Überstand gemessen und verglichen.
Die Summe der Einzelmessungen aus Überstand und Sediment war bei Prob.12 am 1.,2.,3. und 4. Versuchstag,bei Prob.4 am -2.,2. und 3. Versuchstag höher als im Ausgang(Tab.21).

Die Leberwerte(γ- GT,GOT,GPT) ,die Blutwerte (Elektrolyte,Blutzucker,Harnsäure,Harnstoff,Hämoglobin) und die Urin - Analysen auf Protein,Erythrozyten,Leukozyten und Bakterien) ergaben keine pathologischen Veränderungen.
Im Stuhl kam es,wie zu erwarten war,zu einem Absinken des Enterokokkenanteils,da sie gegen Vancomycin sensibel sind.
Ansonsten waren die Stuhlbefunde unauffällig.

Abschließend kann man sagen,daß die Gabe von 2 x 1 g Vancomycin an drei aufeinanderfolgenden Tagen zu keinen Veränderungen im Ausscheidungsverhalten des Bürstensaumenzyms Alanin - Amiopeptidase führt.
Auch wenn die gleiche Menge anders dosiert verabreicht wird,4 x 0,5 g Vancomycin,zeigt sich keine verstärkte Elimination im Urin.
Es wurden weder frühe noch kumulative Effekte beobachtet.
Funktionelle Parameter wie Serum - Kreatinin und Kreatininclearance blieben unverändert.

Aus den in der Studie gefundenen Befunden läßt sich ableiten, daß die gesunde, normal arbeitende und nicht vorgeschädigte Niere die Gabe von Vancomycin in hohen therapeutischen Dosierungsempfehlungen ohne klinisch oder laborchemisch meßbare Schäden zu tolerieren scheint.

Tabelle 1 : Probandendaten

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Körper-oberfl. (m^2)
1.	H.H.	m	28	186	76	2,00
2.	J.M.	m	23	177	78	1,96
3.	T.G.	m	25	174	70	1,84
4.	B.C.	m	22	178	64	1,80
5.	W.M.	m	27	192	100	2,30
6.	M.H.	m	28	178	73	1,92
7.	P.V.	m	24	180	71	1,90
8.	W.S.	m	25	180	70	1,89
9.	R.R.	m	21	180	85	2,05
10.	C.M.E.	m	22	190	80	2,09
11.	M.B.	m	24	193	89	2,21
12.	M.R.	m	21	188,5	79	2,06
13.	M.L.	m	27	184	76	1,99
14.	D.G.	m	22	186	72,5	1,96
15.	G.T.	m	25	187	75	2,01
Mittelwert $\bar{x}$			24,27	183,57	77,23	2,00

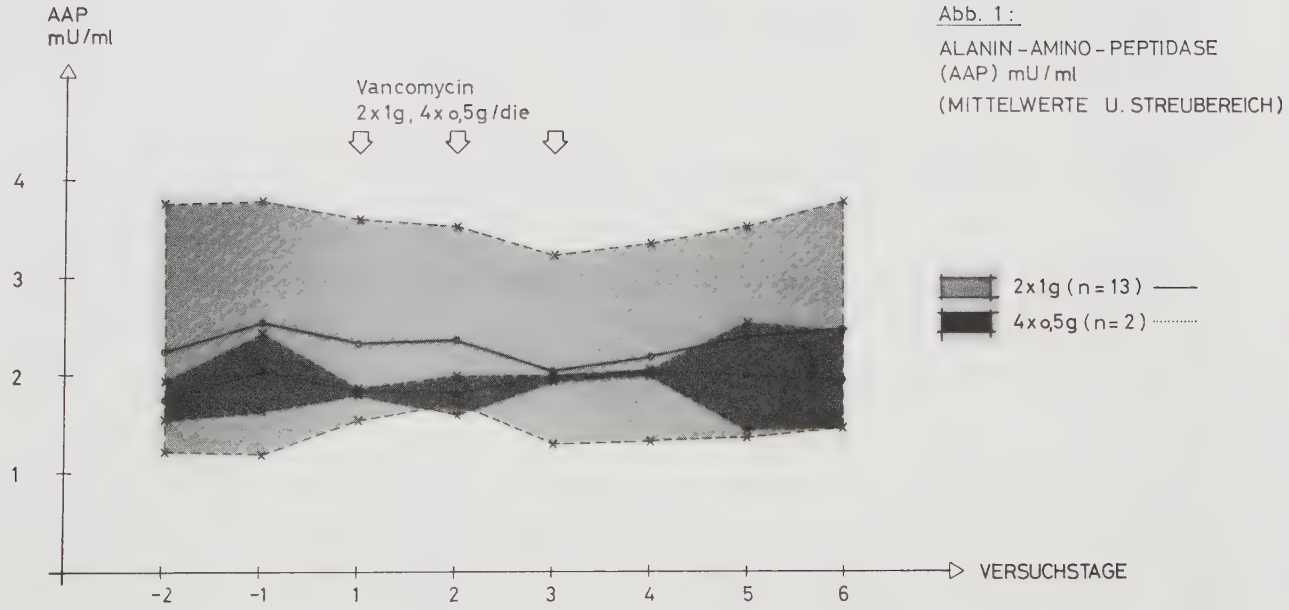


Abb. 1:

ALANIN-AMINO-PEPTIDASE
(AAP) mU/ml
(MITTELWERTE U. STREUBEREICH)

Tabelle 2 : AAP (mU/ml)

2 x 1 g Vancomycin (n = 13)

+ jeweils mit Mittelwert vertreten da Tageskintik durchgeführt wurde

Prob. Nr.	Versuchstag							
	- 2	- 1	1	2	3	4	5	6
1.	1,756	1,906	1,526	1,784	2,069	1,680	2,088	1,885
2.	2,508	2,967	2,651	2,497	2,157	2,465	2,992	2,627
3.	1,990	3,804	2,642 +	2,282	1,865	2,004	2,277	1,451
4.	3,267	2,630	3,623	3,557	2,364	3,365	3,141	3,807
5.	2,007	1,863	1,834 +	2,053	1,638	2,058	2,180	2,014
7.	1,937	3,108	1,752	2,248	1,858	1,705	2,441	2,374
8.	1,595	2,190	2,660	2,183	1,765	2,567	2,285	2,415
9.	3,777	3,433	2,540	3,315	3,238	2,687	2,726	3,401
11.	2,766	2,651	1,846	2,040	1,792	2,893	2,290	2,144
12.	2,213	3,144	2,785	2,952	2,915	2,906	3,540	2,907
13.	1,241	2,035	2,261	2,138	1,413	1,502	2,147	3,315
14.	2,380	2,185	2,169	1,717	2,078	1,363	1,437	1,711
15.	1,871	1,201	1,966	1,894	1,214	1,224	1,345	1,885
$\bar{x}$	2,250	2,550	2,327	2,360	2,030	2,190	2,380	2,460
s	0,70	0,73	0,567	0,58	0,56	0,68	0,62	0,72

4 x 0,5 g Vancomycin (n = 2)

6.	1,955	2,439	1,873	1,609	1,960	2,024	2,570	2,433
10.	1,551	1,638	1,823	2,014	2,014	2,056	1,415	1,464
$\bar{x}$	1,750	2,040	1,850	1,810	1,990	2,040	1,990	1,950

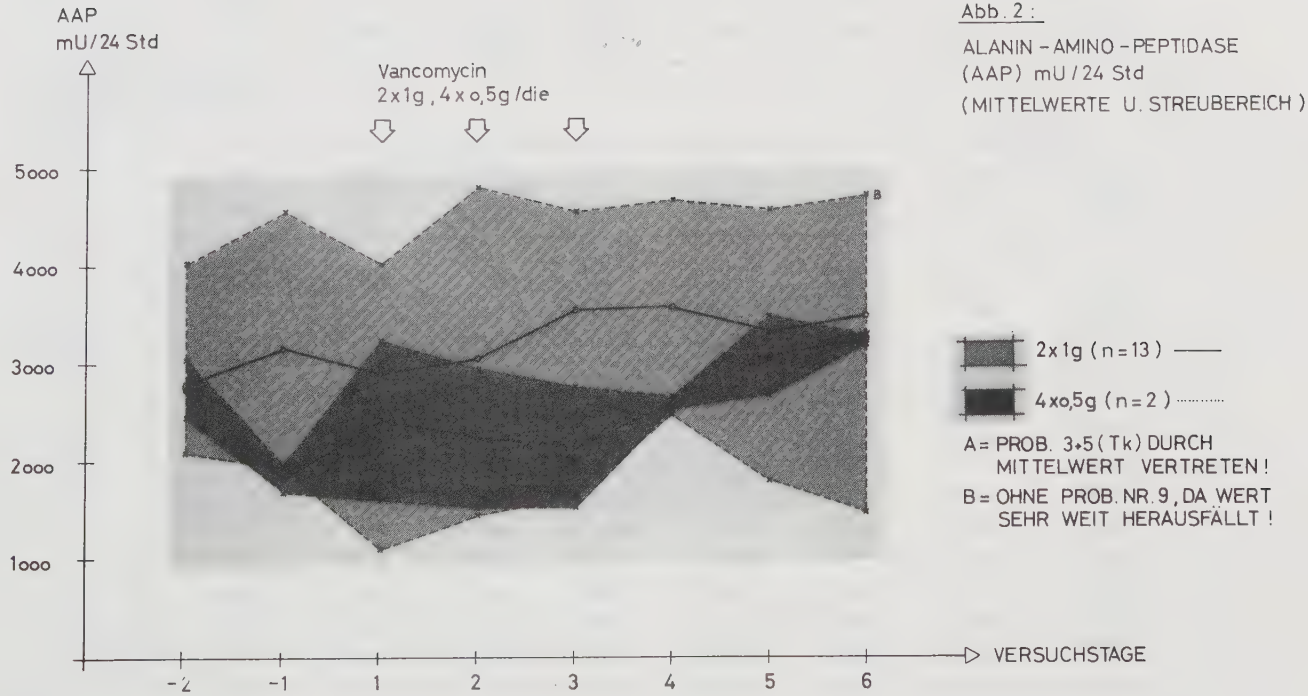


Abb. 2:

ALANIN - AMINO - PEPTIDASE (AAP) mU / 24 Std (MITTELWERTE U. STREUBEREICH)

Tabelle 2: AAF (mg/24 Std)

* Prob. 3 u. 5 mit $\bar{x}$ vertreten

\+ ohne Prob. 9

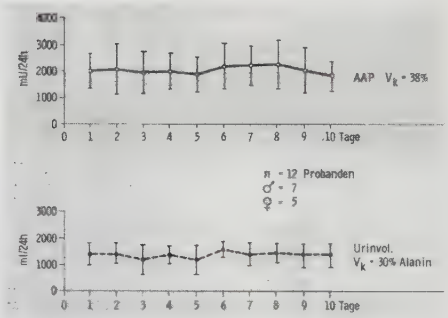
2 x 1 g Vancomycin (n = 13)

Prob. Nr.	Versuchstag							
	- 2	- 1	1	2	3	4	5	6
1.	2949,97	3087,6	1190,02	1445,04	2400	2956,23	1774,8	2149,12
2.	3109,34	4569,47	3526,32	4699,39	4055,03	4682,46	3141,69	4729,26
3.	2252,8	3119,05	2375,52 *	2099,44	2610,49	2805,85	3689,34	3656,08
4.	2744,65	3498,08	2970,86	3485,93	4515,4	4037,75	4586,17	3350,85
5.	2087,02	1937,19	3795,55 *	2217,24	1638,22	2469,25	3334,68	1450,23
7.	2556,45	2921,84	3399,02	2427,84	2953,74	3750,31	2733,74	2659,36
8.	2599,34	3897,26	2687,02	2924,66	3705,36	4620,32	3792,9	3598,84
9.	3021,79	3501,95	4013,52	3447,33	4242,03	3384,95	2780	7345,18
11.	3346,81	2704,4	3838,58	3640,4	3924,08	4281,5	4121,83	3216,49
12.	2412,34	2640,94	3342,11	4812,49	4401,96	3778,3	3469,62	2965,2
13.	4021,4	2930,72	1085,41	2138	3390,92	3229,66	3069,56	4110,28
14.	2189,89	2534,45	2862,49	3605,94	4572,19	2725,49	3204,05	3815,52
15.	2844,02	3544,09	2555,16	2613,4	3630,24	3538,08	3282,79	2356,5
$\bar{x}$	2779,68	3145,16	2895,51 *	3042,08	3541,51	3558,47	3306,24	3171,48 +
s	531,33	669,94	931,93	1017,27	905,87	717,43	692,74	912,11

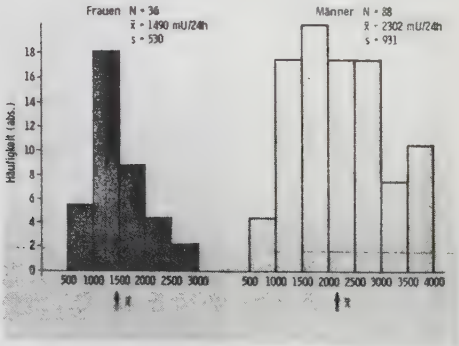
4 x 0,5 g Vancomycin (n = 2)

6.	2443,61	1951,53	3221,13	2928,52	2743,29	2631,42	3466,67	3284,85
10.	3040,5	1670,55	1585,75	1510,41	1510,41	2507,92	2660,44	3177,85
$\bar{x}$	2742,06	1811,04	2403,44	2219,47	2126,85	2569,67	3063,56	3231,35

Abb. 3 : Mittelwerte der AAP - Aktivität beim Gesunden
Häufigkeitsverteilung der AAP im 24 Stunden - Urin



Mittelwerte und Standardabweichungen der Alaninaminopeptidase-Aktivitäten im 24-Stunden-Harn bei 12 gesunden Personen mit den dazugehörigen Urinvolumina. Die Abbildung zeigt, mit welch hoher Konstanz dieses Enzym eliminiert wird. Die Schwankungen von Tag zu Tag sind sehr gering. Geringgradige Änderungen in der Enzymelimination lassen sich bei diesem Enzym sehr sicher erfassen.



Häufigkeitsverteilungen der Aktivitäten der Alaninaminopeptidase (AAP) im 24-Stunden-Harn bei gesunden Männern und Frauen. Die Mittelwerte beider Kollektive unterscheiden sich statistisch signifikant voneinander ($2\alpha < 0{,}001$).

aus: Hondorf, A.J. (112)
Enzymologie der Niere, Klinische Nephrologie
Band I, Losse/Renner, Georg-Thieme Verlag,
S. 123-129 (1982)

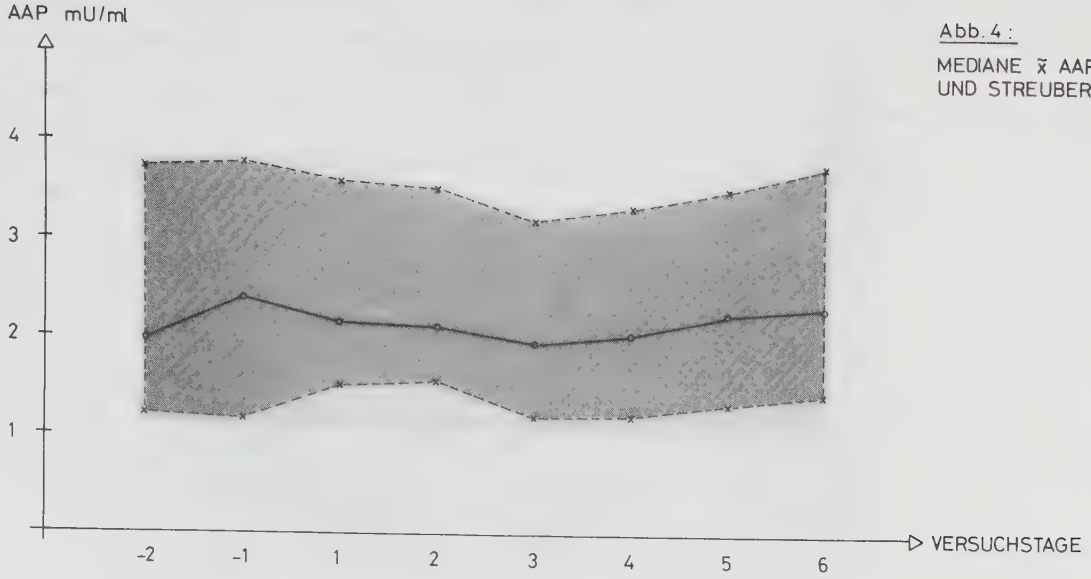


Abb. 4 :

MEDIANE $\tilde{x}$ AAP mU/ml
UND STREUBEREICHE (n =15)

Tabelle 4 : Mediane $\tilde{x}$ der AAP (mU/ml)

	Versuchstag							
	- 2	- 1	1	2	3	4	5	6
$\tilde{x}$	1,990	2,439	2,169	2,138	1,960	2,056	2,285	2,374
x_{min}	1,241	1,201	1,526	1,609	1,212	1,224	1,345	1,451
x_{max}	3,777	3,804	3,623	3,557	3,238	3,365	3,540	3,807

Tabelle 5 : Mediane $\tilde{x}$ der AAP (mU/24 Std)

	Versuchstag							
	- 2	- 1	1	2	3	4	5	6
$\tilde{x}$	2744,65	2930,72	2970,86	2924,66	3630,24	3384,95	3282,79	3284,85
x_{min}	2087,02	1670,55	1085,41	1445,04	1510,41	2469,25	1774,8	1450,23
x_{max}	4021,4	4569,47	4013,52	4812,49	4572,19	4682,46	4586,17	7345,18

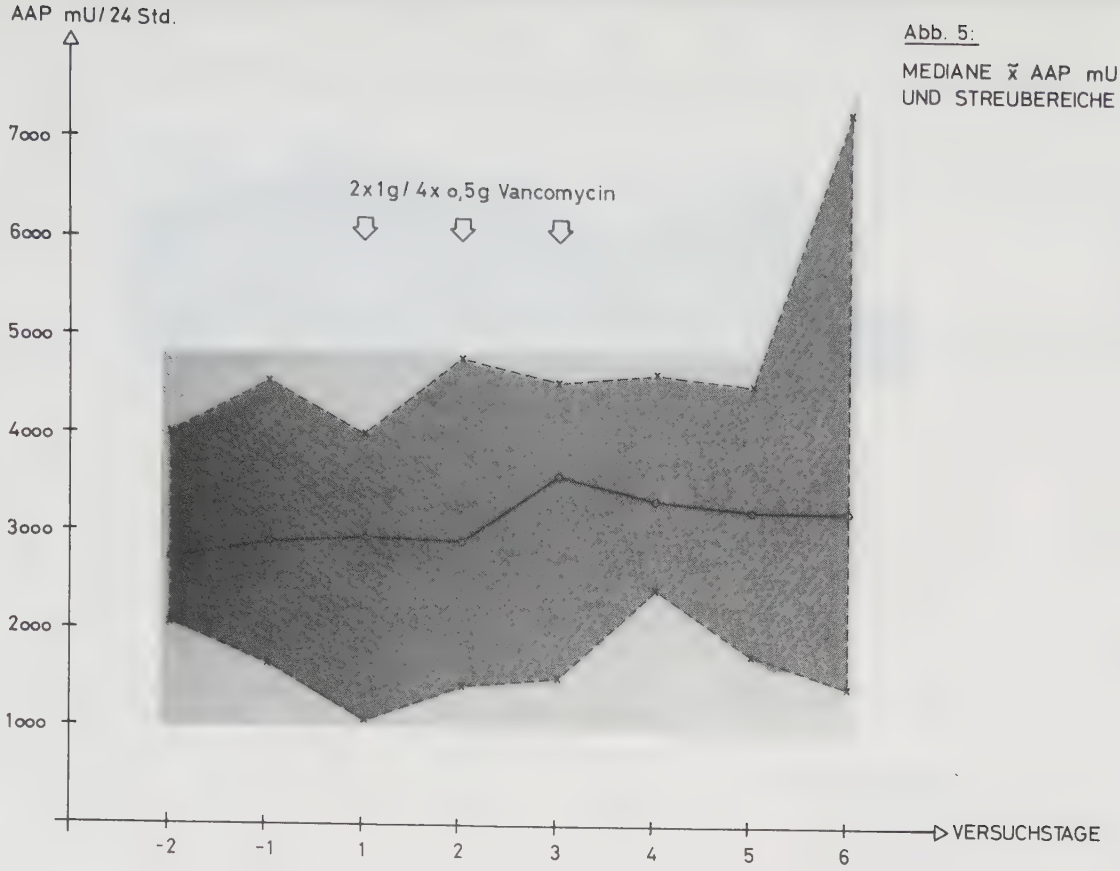


Abb. 5:

MEDIANE $\tilde{x}$ AAP mU/24 Std.
UND STREUBEREICHE (n=15)

Abb. 6:

AAP (mU/min)
MITTELWERTE UND STREUBEREICH
* ohne Prob. 9, da Wert sehr weit herausfällt

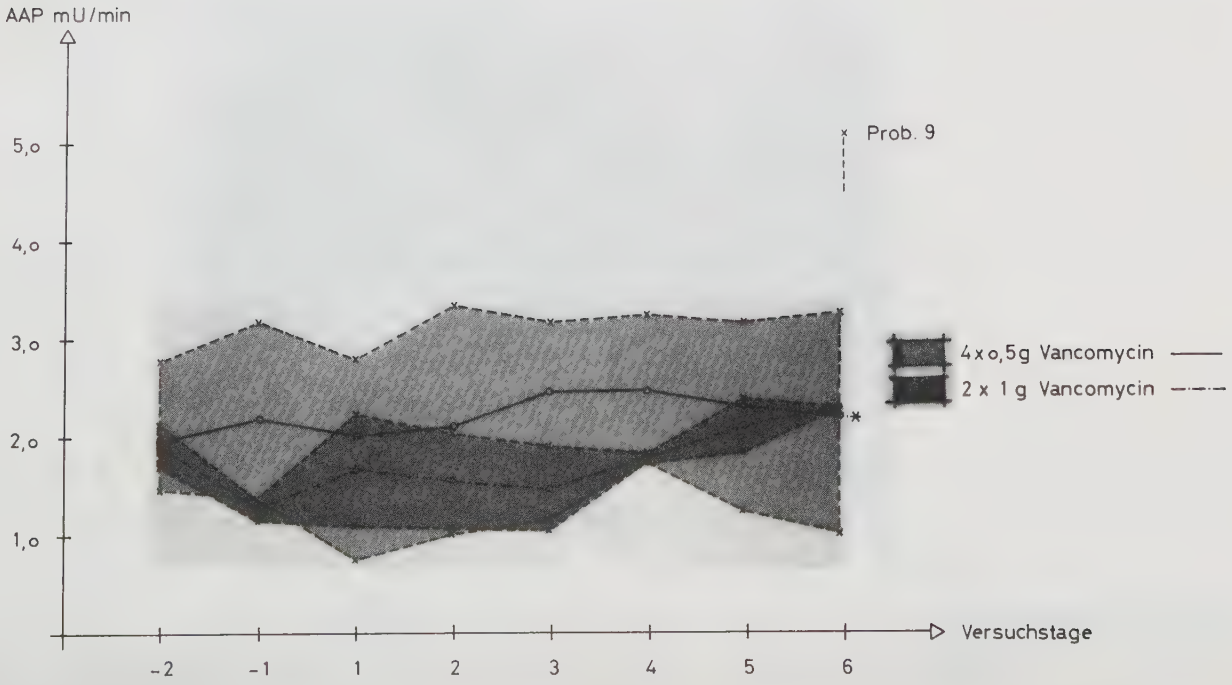


Tabelle 6 : A A P (mU/min)

2 x 1 g Vancomycin (n = 13)

Prob. Nr.	Versuchstag							
	- 2	- 1	1	2	3	4	5	6
1.	2,05	2,14	0,83	1,00	1,67	2,05	1,23	1,49
2.	2,16	3,17	2,45	3,26	2,82	3,25	2,18	3,28
3.	1,56	2,17	1,65	1,46	1,81	1,95	2,56	2,54
4.	1,91	2,43	2,06	2,42	3,14	2,80	3,19	2,33
5.	1,45	1,35	2,64	1,54	1,14	1,72	2,32	1,01
7.	1,78	2,03	2,36	1,69	2,05	2,60	1,90	1,85
8.	1,81	2,71	1,87	2,03	2,57	3,21	2,63	2,50
9.	2,10	2,43	2,79	2,39	2,95	2,35	1,93	5,10
11.	2,32	1,88	2,67	2,52	2,73	2,97	2,86	2,23
12.	1,68	1,83	2,32	3,34	3,06	2,62	2,41	2,06
13.	2,79	2,04	0,75	1,49	2,36	2,24	2,13	2,85
14.	1,52	1,76	1,99	2,50	3,18	1,89	2,23	2,65
15.	1,98	2,46	1,77	1,82	2,56	2,46	2,28	1,64
$\bar{x}$	1,93	2,19	2,01	2,11	2,46	2,47	2,30	2,20 +
s	0,37	0,46	0,65	0,71	0,63	0,50	0,48	0,63

+ ohne Proband Nr. 9

Tabelle 7 : AAP (mU/min)

4 x 0,5 g Vancomycin

Prob. Nr.	Versuchstag							
	- 2	- 1	1	2	3	4	5	6
6.	1,70	1,36	2,24	2,03	1,91	1,83	2,41	2,28
10.	2,11	1,16	1,10	1,05	1,05	1,74	1,85	2,29
$\bar{x}$	1,91	1,26	1,67	1,54	1,48	1,79	2,13	2,29

Tabelle 8 : Urinvolumen (ml/24 Std.)

4 x 0,5 g Vancomycin

Prob. Nr.	Versuchstag							
	- 2	- 1	1	2	3	4	5	6
6.	1250	800	1720	1820	1400	1300	1350	1350
10.	1960	1020	870	700	750	1220	1880	2170
$\bar{x}$	1605	910	1295	1260	1075	1260	1615	1760

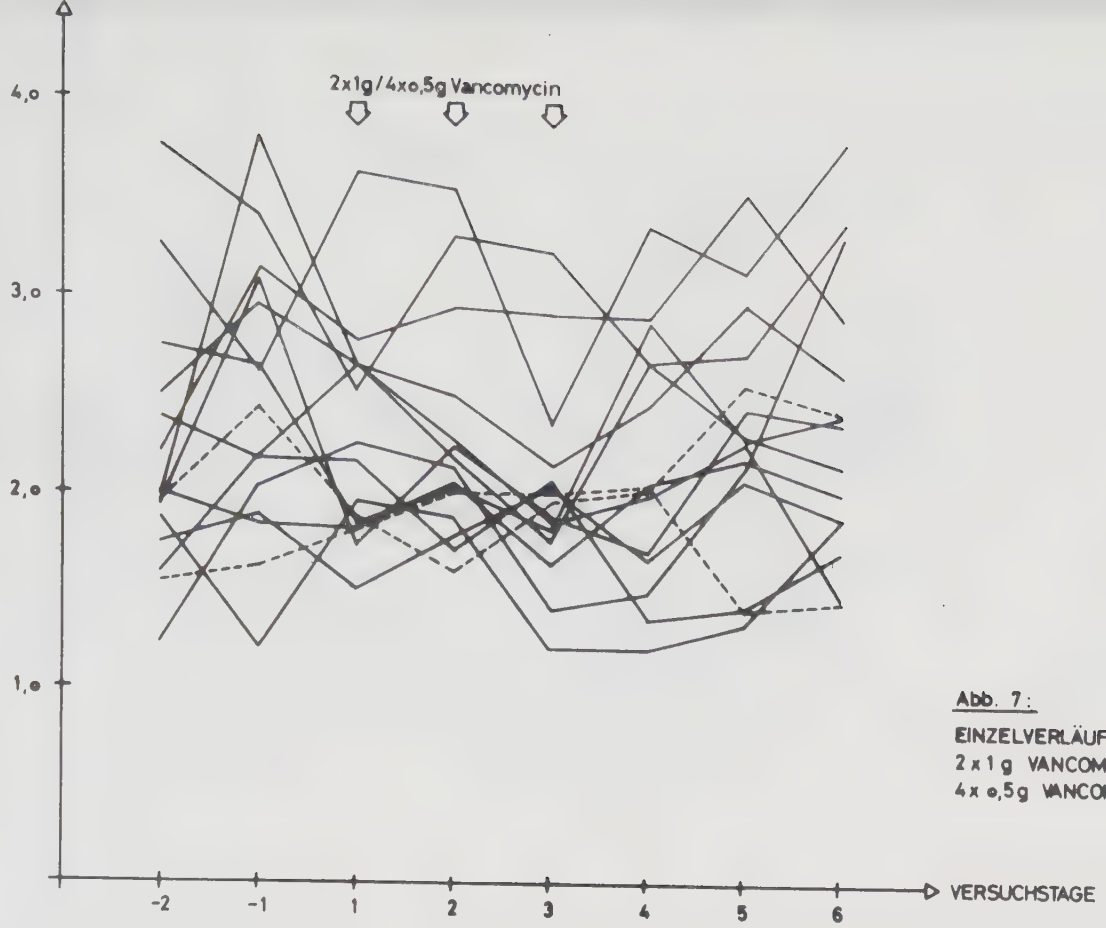


Abb. 7:

EINZELVERLÄUFE DER AAP (mU/ml)
2 x 1 g VANCOMYCIN (n = 13) ——
4 x o,5g VANCOMYCIN (n = 2) ----

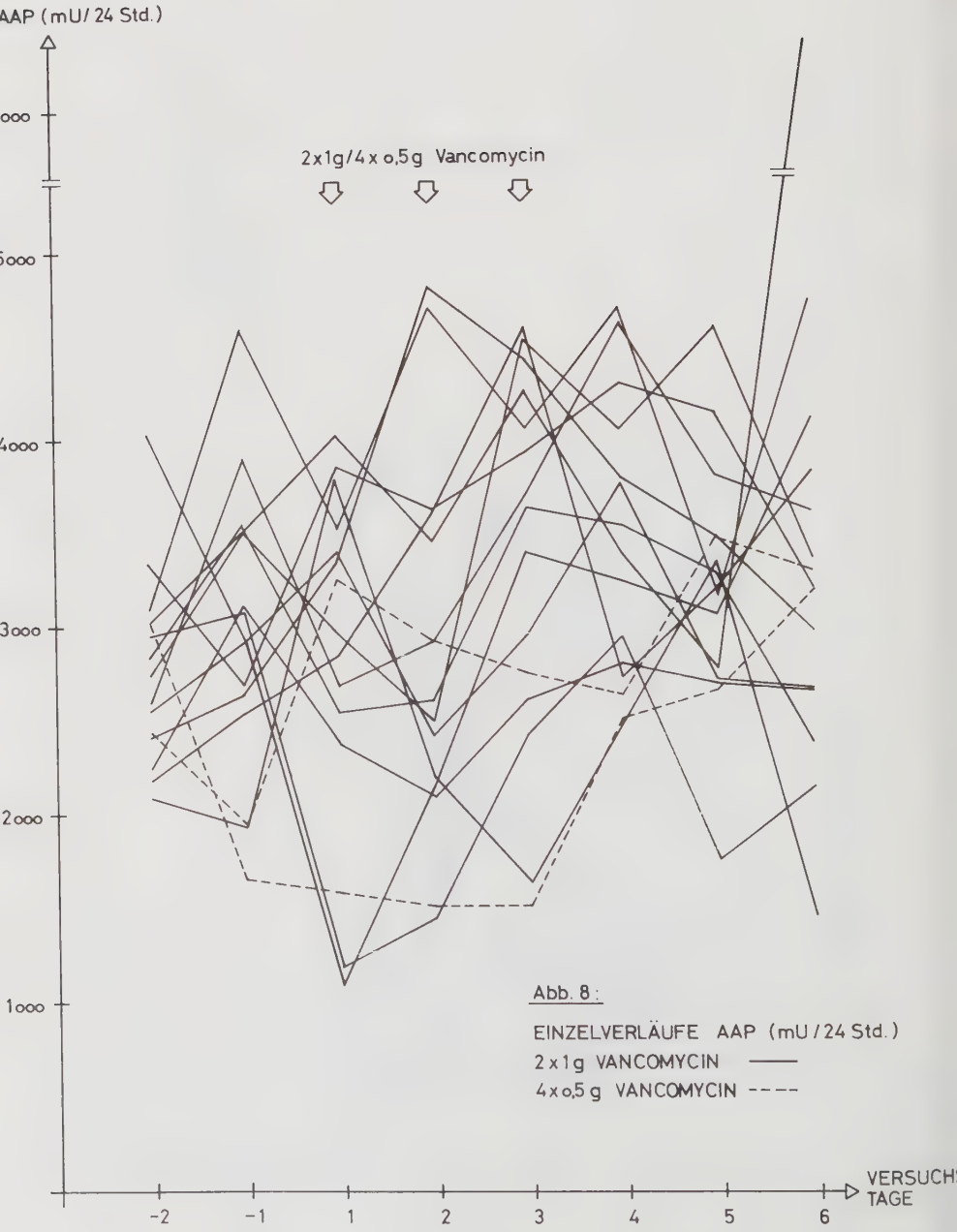


Abb. 8:

EINZELVERLÄUFE AAP (mU/24 Std.)

2x1g VANCOMYCIN ——

4xo,5g VANCOMYCIN - - - -

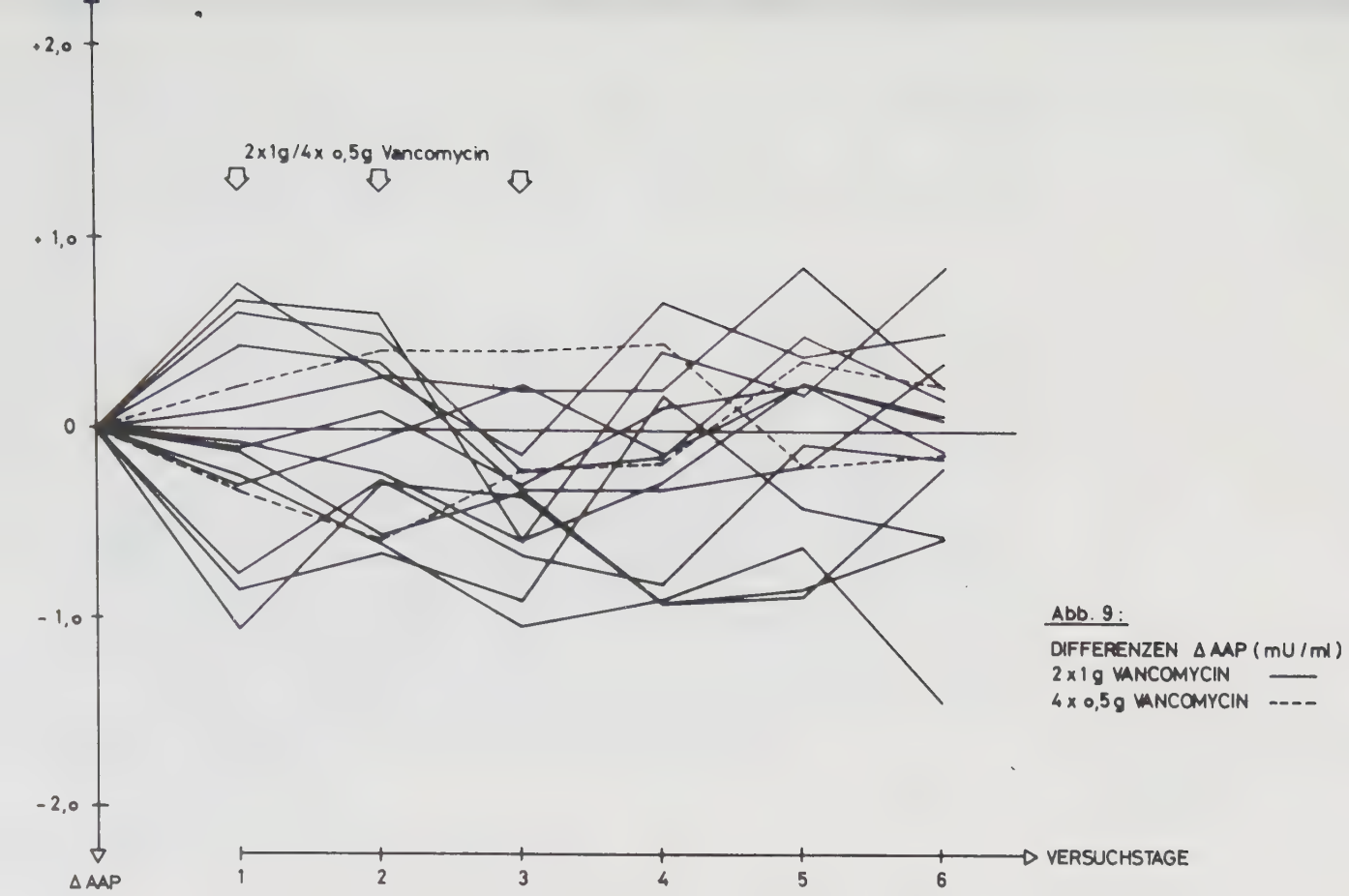


Abb. 9:

DIFFERENZEN ΔAAP (mU/ml)

2x1g VANCOMYCIN ——

4x o,5g VANCOMYCIN ----

Tabelle 9 : Differenzen der AAP (mU/ml)

2 x 1 g Vancomycin

Prob. Nr.	Leerwert	Versuchstag 1	2	3	4	5	6
1.	1,831	-0,305	-0,047	+0,238	-0,151	+0,257	+0,054
2.	2,738	-0,087	-0,241	-0,581	-0,273	+0,254	-0,111
3.	2,897	-0,255	-0,615	-1,032	-0,893	-0,620	-1,446
4.	2,949	+0,674	+0,608	-0,585	+0,416	+0,192	+0,858
5.	1,935	-0,101	+0,118	-0,297	+0,123	+0,245	+0,079
7.	2,523	-0,771	-0,275	-0,665	-0,818	-0,082	-0,149
8.	1,893	+0,767	+0,290	-0,128	+0,674	+0,392	+0,522
9.	3,605	-1,065	-0,290	-0,367	-0,918	-0,879	-0,204
11.	2,709	-0,863	-0,669	-0,917	+0,184	-0,419	-0,565
12.	2,679	+0,106	+0,273	+0,236	+0,227	+0,861	+0,228
13.	1,638	+0,623	+0,500	-0,225	-0,136	+0,509	+1,677
14.	2,283	-0,114	-0,566	-0,205	-0,920	-0,846	-0,572
15.	1,536	+0,430	+0,358	-0,322	-0,312	-0,191	+0,349

4 x 0,5 g Vancomycin

6.	2,197	-0,324	-0,588	-0,237	-0,173	+0,373	+0,236
10.	1,595	+0,228	+0,419	+0,419	+0,461	-0,180	-0,131

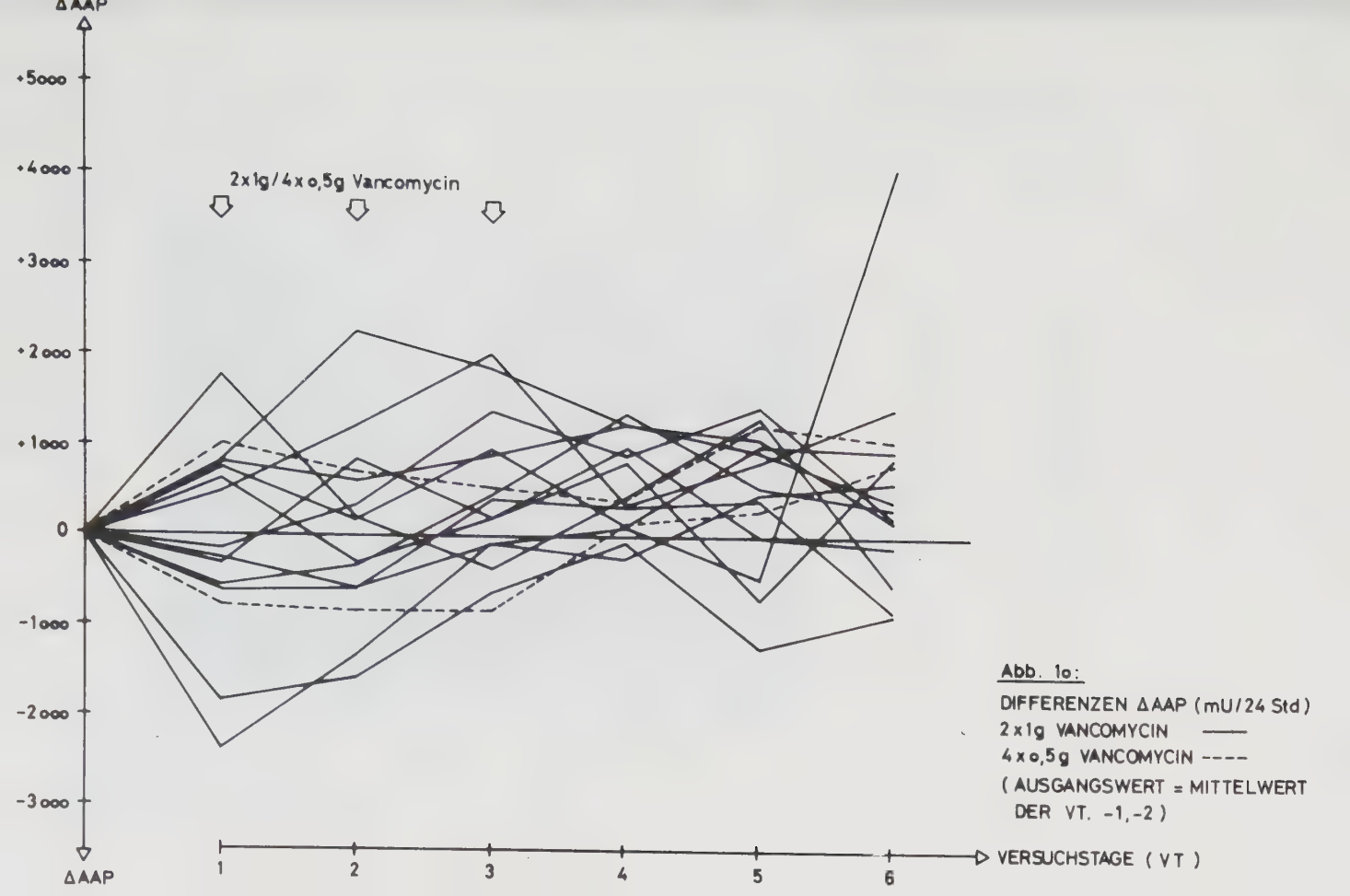


Abb. 1o:

DIFFERENZEN ΔAAP (mU/24 Std)
2x1g VANCOMYCIN ——
4xo,5g VANCOMYCIN ----
(AUSGANGSWERT = MITTELWERT
DER VT. -1,-2)

Tabelle 10 : Differenzen der AAP (mU/24 Std)

2 x 1 g Vancomycin

Prob. Nr.	Leerwert	Versuchstag 1	2	3	4	5	6
1.	3018,78	-1828,77	-1573,75	- 618,79	- 62,56	-1243,99	- 869,67
2.	3839,41	- 313,09	+ 859,99	+ 215,63	+ 843,06	- 697,72	+ 889,86
3.	2685,93	- 310,41	- 586,49	- 75,44	+ 119,93	+1003,42	+ 970,16
4.	3121,37	- 150,51	+ 364,57	+1394,04	+ 916,39	+1464,81	+ 229,49
5.	2012,11	+1783,45	+ 205,14	- 373,89	+ 457,15	+1322,58	- 561,88
7.	2739,15	+ 659,88	- 311,31	+ 214,60	+1011,17	- 5,41	- 79,79
8.	3248,30	- 561,28	- 323,64	+ 457,06	+1372,02	+ 544,60	+ 350,54
9.	3261,87	+ 751,65	+ 185,46	+ 980,16	+ 123,08	- 481,87	+4083,31
11.	3025,61	+ 812,98	+ 614,80	+ 898,48	+1255,90	+1096,23	+ 190,89
12.	2526,64	+ 815,47	+2285,85	+1875,32	+1251,66	+ 942,98	+ 438,56
13.	3476,06	-2390,65	-1338,06	- 85,14	- 246,40	- 406,50	+ 634,22
14.	2362,17	+ 500,32	+1243,77	+2210,02	+ 363,32	+ 841,88	+1453,35
15.	3194,06	- 638,90	- 580,66	+ 436,19	+ 344,03	+ 88,74	- 837,56

4 x 0,5 g Vancomycin

6.	2197,57	+1023,56	+ 730,95	+ 545,72	+ 433,85	+1269,10	+1087,28
10.	2355,53	- 769,78	- 845,12	- 845,12	+ 152,39	+ 304,91	+ 822,32

Abb. 11:

URINVOLUMEN (ml/ 24 Std.)
Mittelwerte und Streubereich

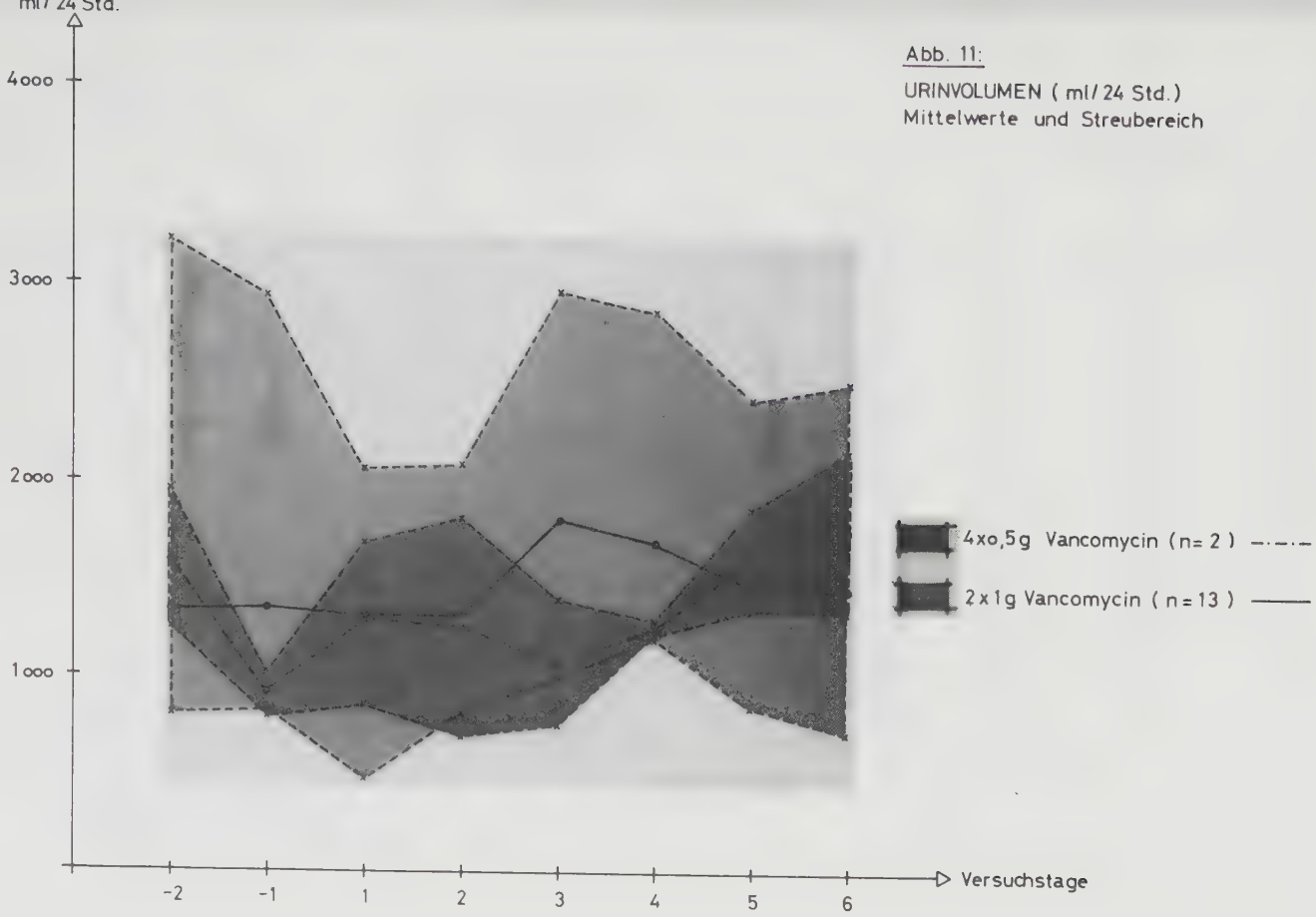


Tabelle 11 : Urinvolumen (ml/24 Std)

2 x 1 g Vancomycin

Prob. Nr.	Versuchstag - 2	- 1	1	2	3	4	5	6
1.	1680	1620	780	810	1160	1760	850	1140
2.	1240	1540	1330	1870	1880	1900	1050	1800
3.	1130	820	899	920	1400	1400	1620	2520
4.	840	1330	820	980	1910	1200	1460	880
5.	1100	1040	2070	1080	1000	1200	1530	720
7.	1320	940	1940	1080	1590	2200	1120	1120
8.	1630	1780	1010	1340	2100	1800	1660	1490
9.	800	1020	1580	1040	1310	1260	1020	2160
11.	1210	1020	2080	1780	2190	1480	1800	1500
12.	1090	840	1200	1630	1510	1300	980	1020
13.	3240	1440	480	1000	2400	2150	1430	1240
14.	920	1160	1320	2100	2200	2000	2230	2230
15.	1520	2950	1300	1380	2990	2890	2440	1250
$\bar{x}$	1363	1346	1293	1308	1818	1734	1476	1467
s	628,80	571,64	509,74	413,58	560,52	499,11	484,45	556,18

Abb 12

MEDIANE $\tilde{x}$ URINVOLUMEN (ml / 24 Std)
UND STREUBEREICHE (n = 15)

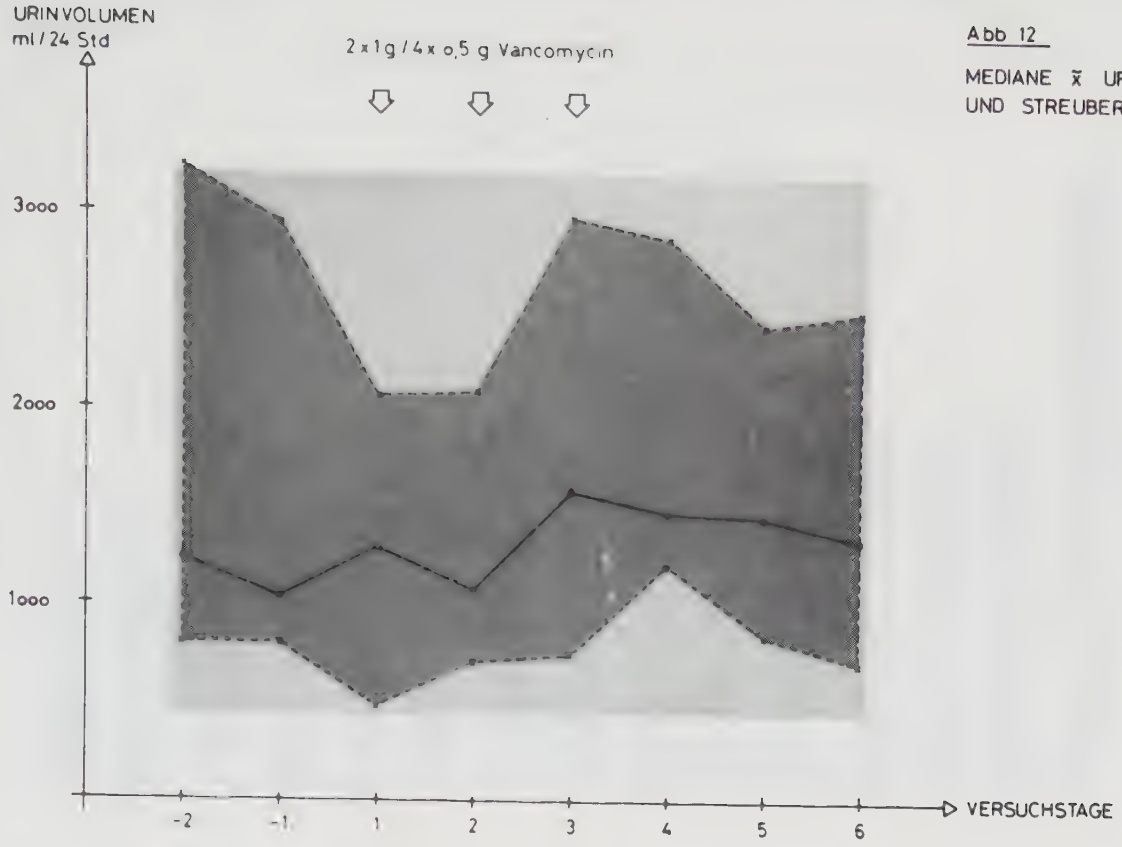


Tabelle 12 : Mediane $\tilde{x}$ Urinvolumen (ml/24 Std)

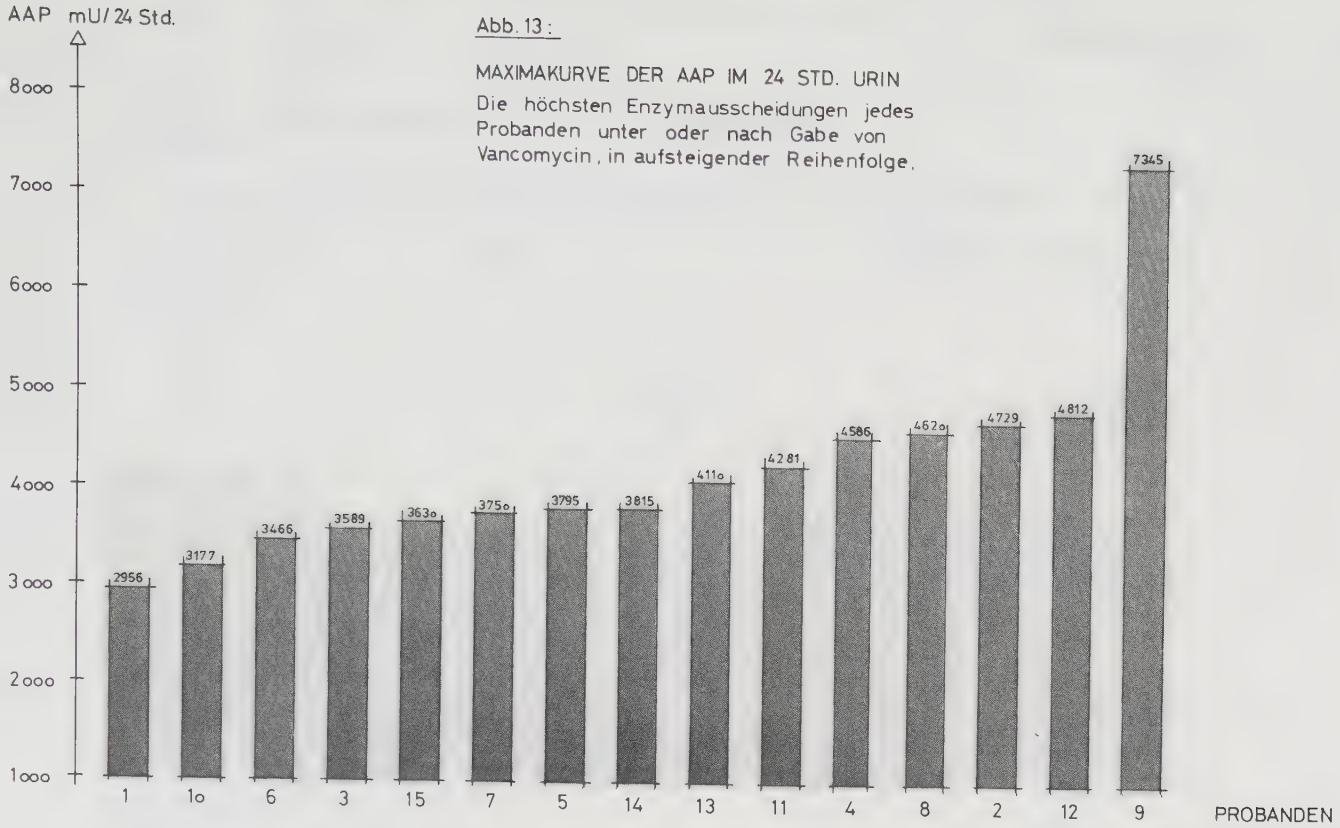
Mediane	Versuchstag							
	- 2	- 1	1	2	3	4	5	6
$\tilde{x}$	1240	1040	1300	1080	1590	1480	1460	1350
$\tilde{x}_{min}$	800	800	480	700	750	1200	850	720
$\tilde{x}_{max}$	3240	2950	2080	2100	2990	2890	2440	2520

(n = 15)

Abb. 13:

MAXIMAKURVE DER AAP IM 24 STD. URIN

Die höchsten Enzymausscheidungen jedes Probanden unter oder nach Gabe von Vancomycin, in aufsteigender Reihenfolge.



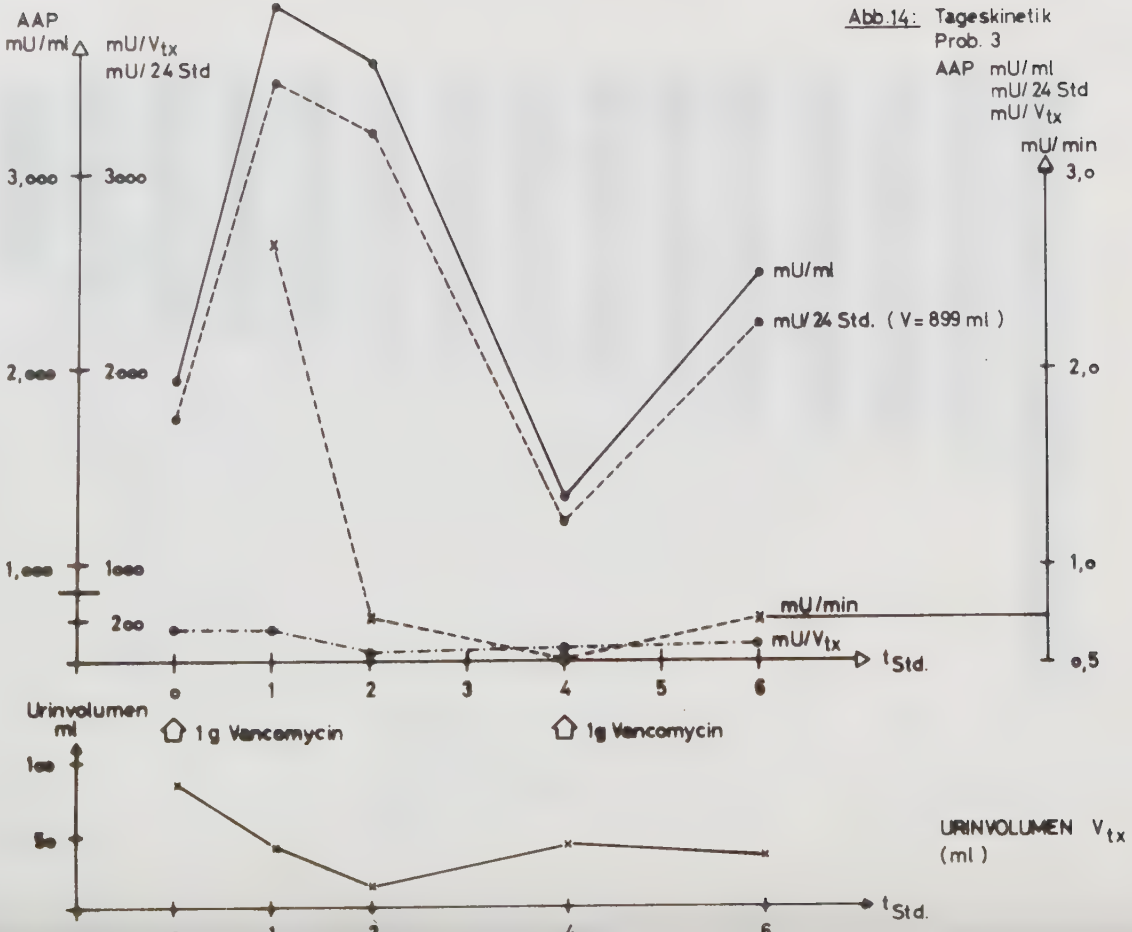


Abb.14: Tageskinetik
Prob. 3
AAP mU/ml
mU/24 Std
mU/Vtx
mU/min
3,0
2,0
1,0
0,5

Tabelle 13 : Tageskinetik Prob. 3
A A P (mU/ml , mU/V_{tx} , mU/24 Std , mU/min)
V_U/24 Std = 899 ml

t (Std)	V_{tx}	mU / ml	mU / V_{tx}	mU / 24 Std	mU / min
0	85	1,939	164,82	1743,16	-
1	41	3,868	158,59	3477,33	2,64
2	12	3,575	42,90	3213,93	0,72
4	43	1,341	57,66	1205,56	0,48
6	35	2,489	87,12	2237,61	0,73
$\bar{x}$		2,642		2375,52	

Tabelle 14 : Tageskinetik Prob. 5
A A P (mU/ml , mU/V_{tx} , mU/24 Std , mU/min)
V_U/24 Std = 2070 ml

t (Std)	V_{tx}	mU / ml	mU / V_{tx}	mU / 24 Std	mU / min
0	81	1,745	141,35	3612,15	-
1	72	2,202	158,54	4558,14	2,64
2	77	1,965	151,31	4067,55	2,52
4	57	1,749	99,69	3620,43	0,83
6	49	1,507	73,84	3119,49	0,62
$\bar{x}$		1,834		3795,55	

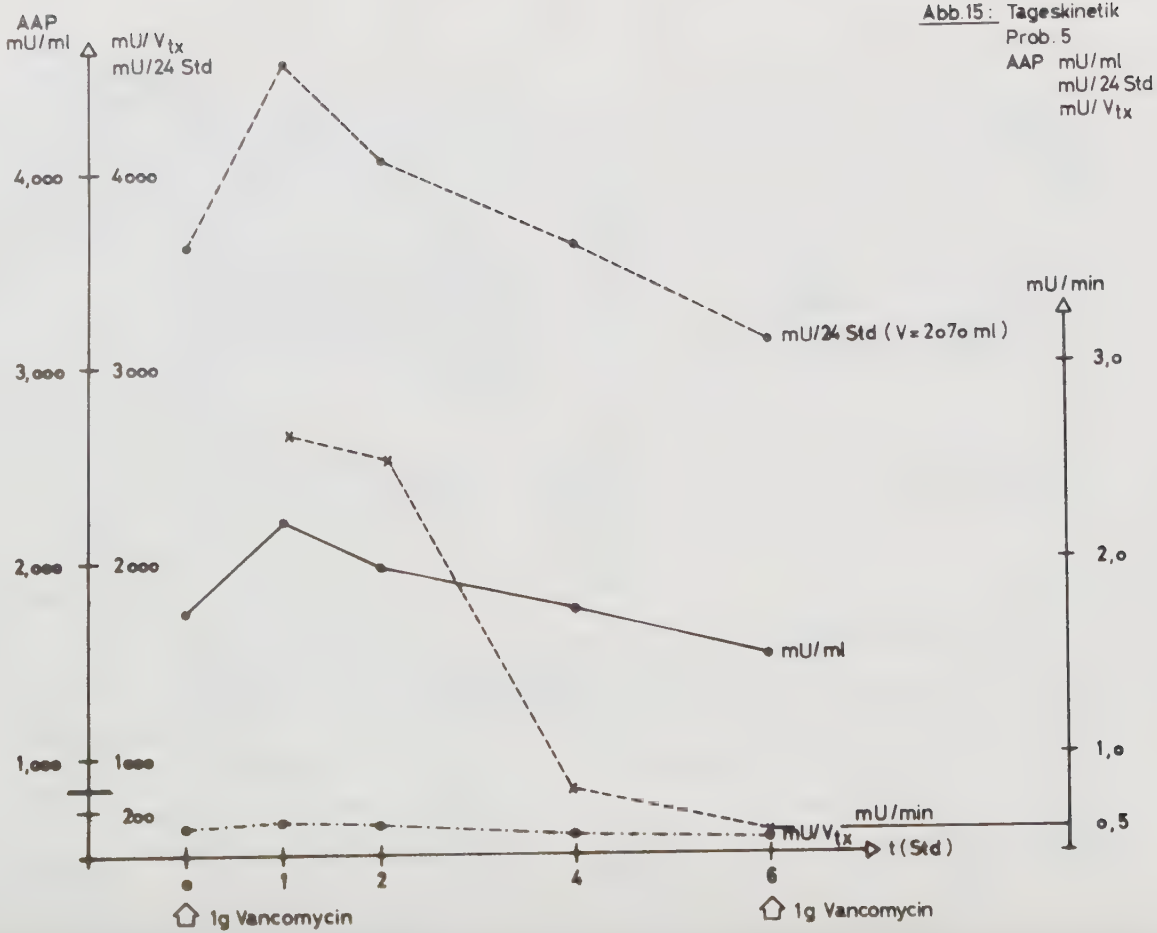


Abb.15 : Tageskinetik
Prob. 5
AAP mU/ml
mU/24 Std
mU/ V_{tx}

nach Abb. 15

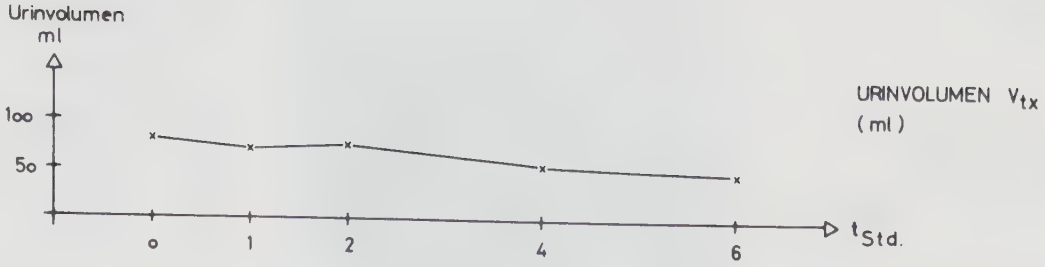


Abb. 16:
KREATININ
KONZ. SERUM U. HARN, CLEARANCE
(MITTELWERTE U. STREUBEREICH)

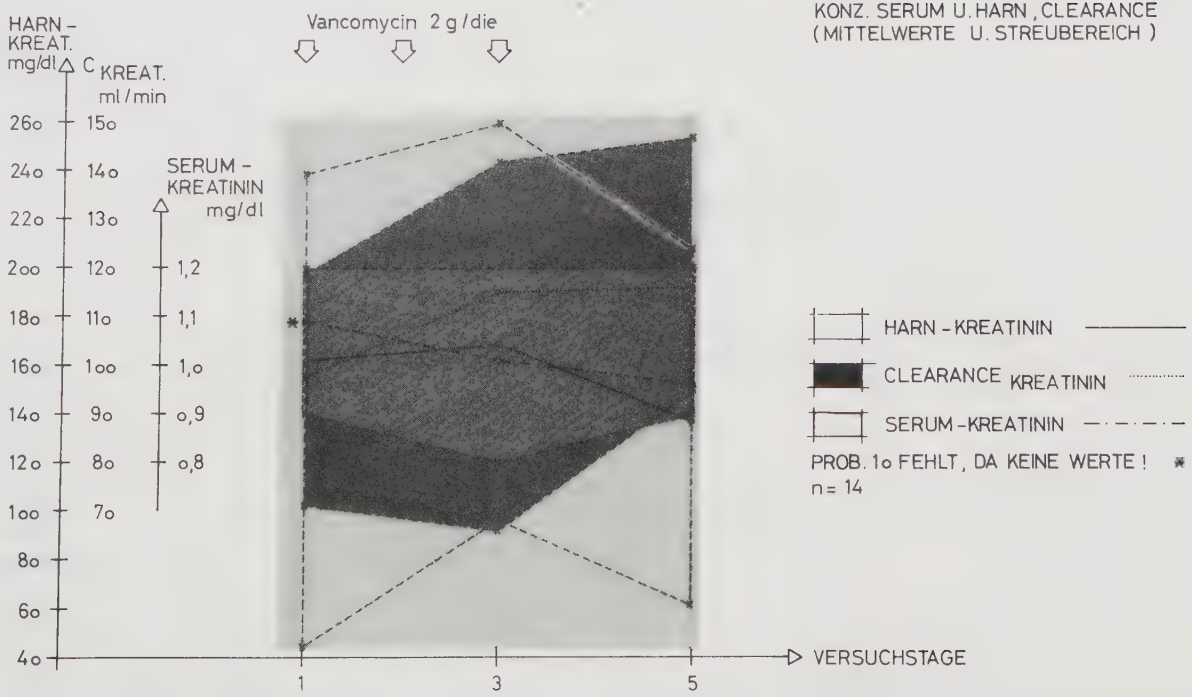


Tabelle 15 : Harn - Kreatinin (mg/dl)

Versuchstag	$\bar{x}$	s	Streubereich
1.	161,67	59,27	42 - 239
3.	168,27	45,47	96 - 260
5.	137,07	51,56	61 - 208

(n = 15)

Tabelle 16 : Serum - Kreatinin (mg/dl)

Versuchstag	$\bar{x}$	s	Streubereich
1.	1,09 +	0,11	0,9 - 1,2
3.	1,01	0,14	0,8 - 1,2
5.	0,96	0,09	0,9 - 1,2

(n = 15)
+ (n = 14)

Tabelle 17 : Kreatinin - Clearance (ml/ min)

Versuchstag	$\bar{x}$	s	Streubereich
1.	97,13	16,13	71 - 119
3.	115,20	23,16	66 - 142
5.	116,13	16,10	95 - 147

(n = 15)

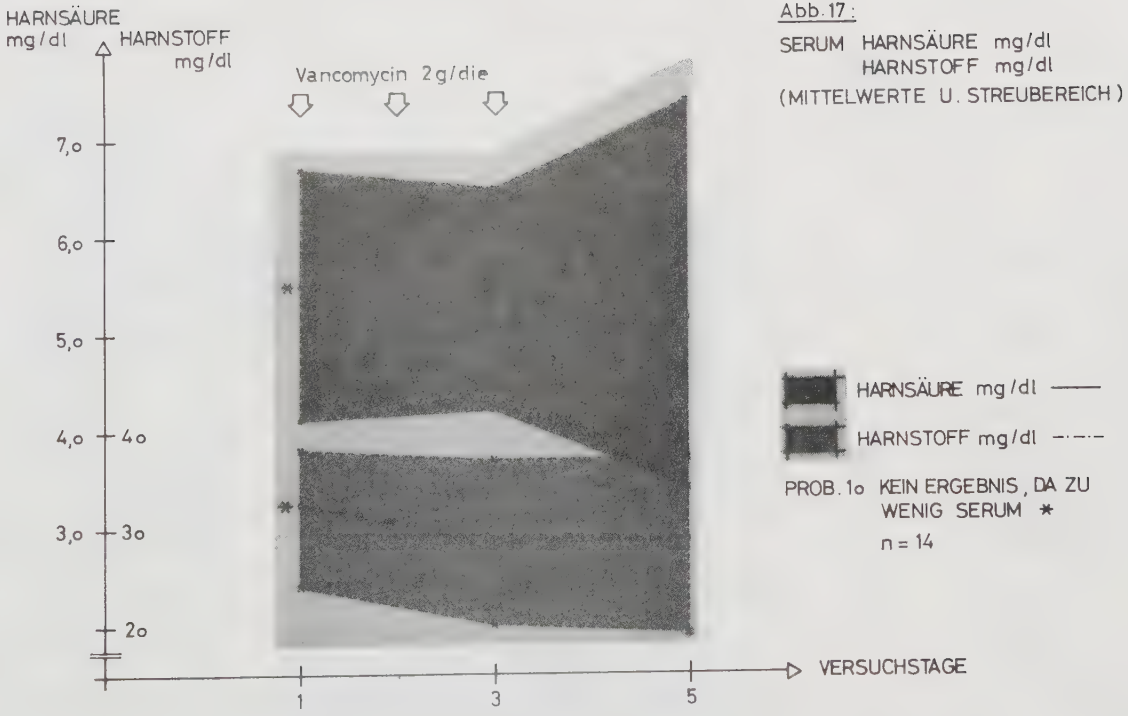


Abb. 17:

SERUM HARNSÄURE mg/dl
HARNSTOFF mg/dl
(MITTELWERTE U. STREUBEREICH)

HARNSÄURE mg/dl ——

HARNSTOFF mg/dl –·–·–

PROB. 1o KEIN ERGEBNIS, DA ZU WENIG SERUM *

n = 14

Tabelle 18 : Harnsäure und Harnstoff (Serum)

Harnsäure (mg/dl)

Versuchstag	$\bar{x}$	s
1.	5,49 +	0,89
3.	5,29	0,64
5.	5,14	0,88

Harnstoff (mg/dl)

Versuchstag	$\bar{x}$	s
1.	32,29 +	5,40
3.	28,20	5,37
5.	28,73	5,43

+ { n = 15 / n = 14 } Prob.10 kein Ergebnis

Tabelle 19 : Leberwerte (γ - GT , GOT , GPT)

γ - GT (U/l)

Versuchstag	$\bar{x}$	s
1.	12,67	6,44
3.	10,87	5,05
5.	11,20	5,36

(n = 15)

GOT (U/l)

Versuchstag	$\bar{x}$	s
1.	12,40	5,89
3.	9,67	2,35
5.	9,93	2,31

(n = 15)

GPT (U/l)

Versuchstag	$\bar{x}$	s
1.	14,20	5,70
3.	12,87	3,80
5.	13,33	4,05

(n = 15)

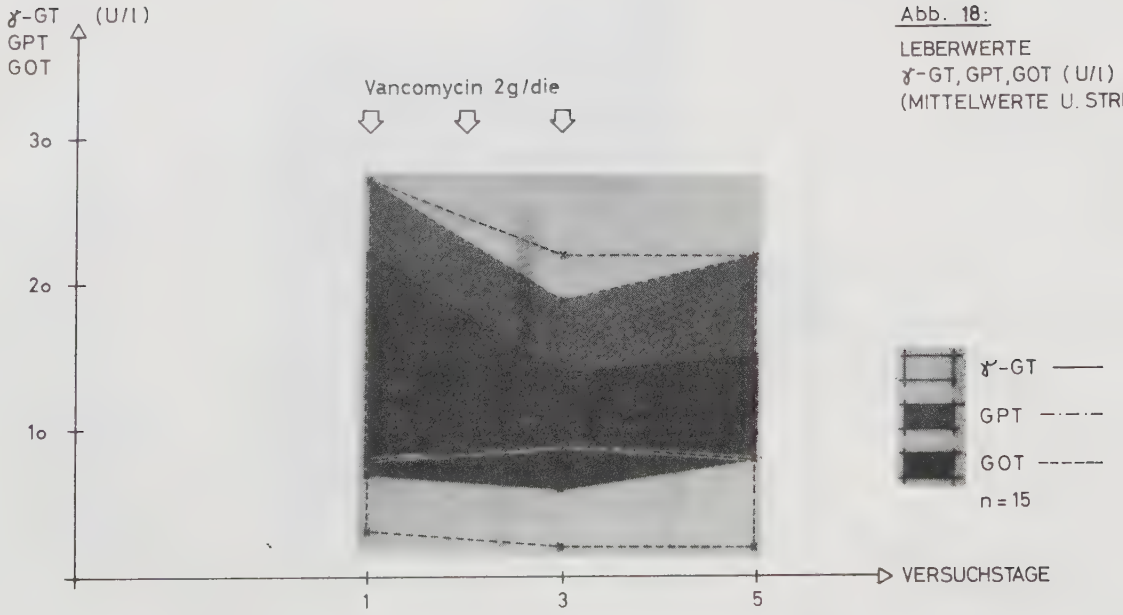
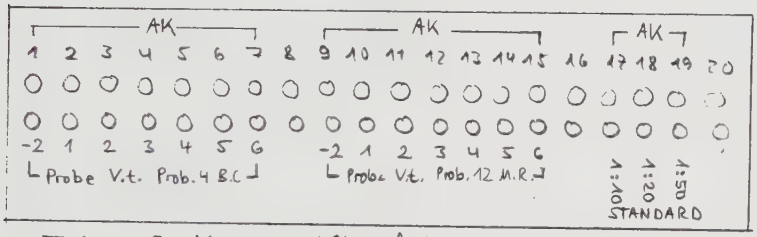


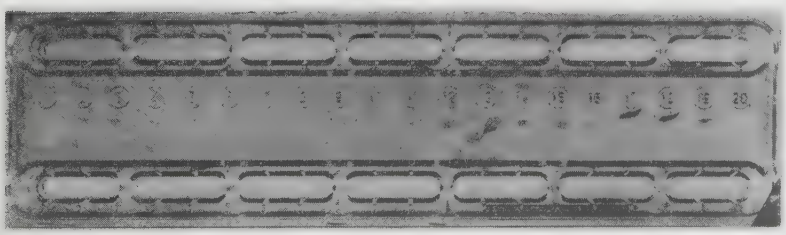
Abb. 18:
LEBERWERTE
γ-GT, GPT, GOT (U/l)
(MITTELWERTE U. STREUBEREICH)

Abb. 14 : Pipettierungsschema der Überwanderungselektrophorese



Fächer 8, 16, 20 bleiben frei

Abb. 20 : Überwanderungselektrophorese - Fertiggelplatte



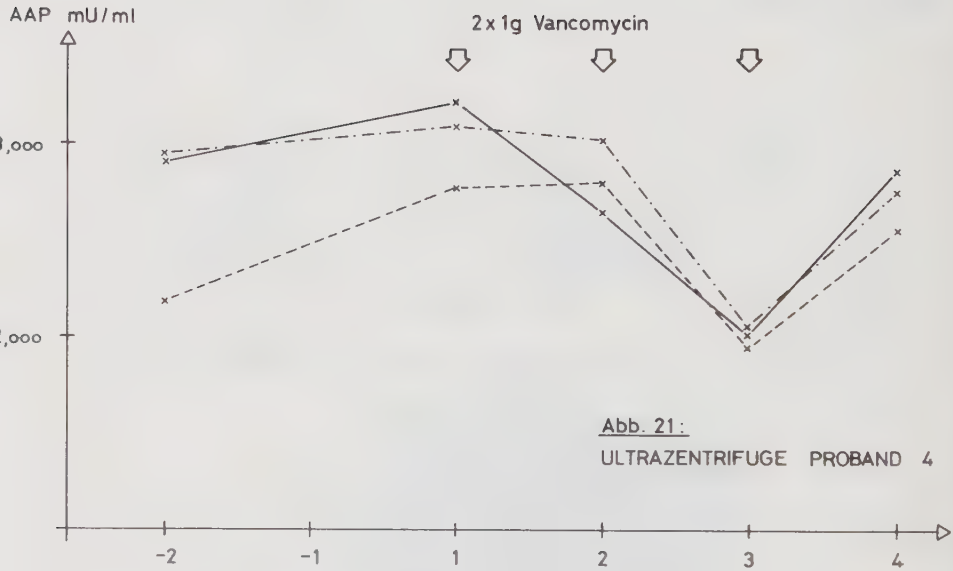


Abb. 21:
ULTRAZENTRIFUGE PROBAND 4

LEGENDE ABB. 21+22

Ausgang ——
Überstand - - - - -
Σ Überstand + Sediment —·—·—

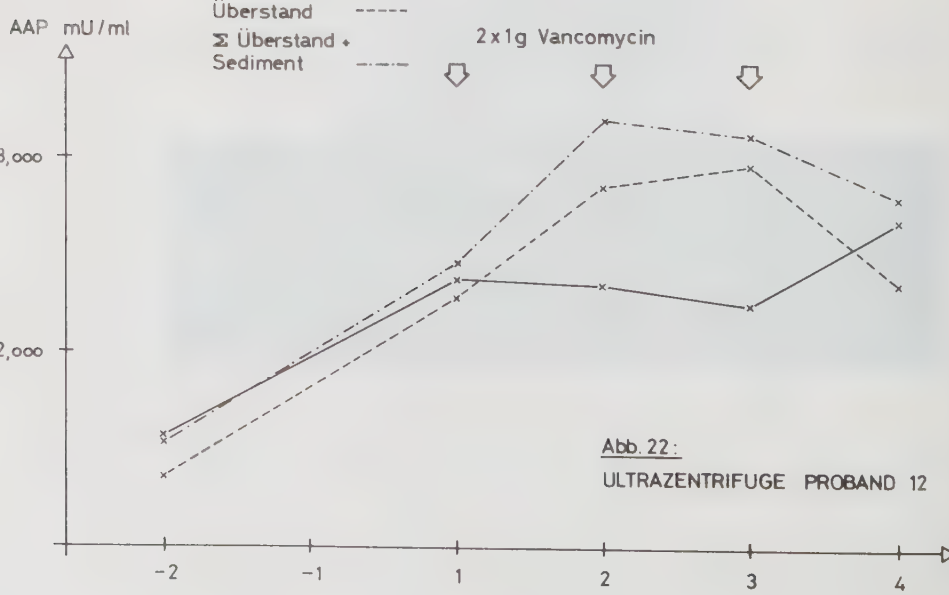


Abb. 22:
ULTRAZENTRIFUGE PROBAND 12

Tab. 20 : Ultrazentrifuge 100 000 G

Prob.Nr. Versuchstag	Röhrchen Nr.	Überstand	Sediment
12 M.R.			
- 2 .	1	trüb *	(+)
1 .	2	klar	+
2 .	3	klar	-
3 .	4	klar	-
4 .	5	trüb *	(+)
4 B.C.			
- 2 .	6	klar	+
1 .	7	klar	-
2 .	8	klar	+
3 .	9	klar	+
4 .	10	klar	+

* nach einem Tag fiel Sediment aus (weiß)

Tab. 21 : A A P mU / ml bei der Ultrazentrifuge

Prob.Nr. Versuchstag	Röhrchen Nr.	Ausgang	Überstand	Sediment*	Überst.+ Sed.
12 M.R.					
- 2 .	1	1,566	1,368	0,173	1,541
1 .	2	2,382	2,287	0,182	2,469
2 .	3	2,357	2,865	0,340	3,205
3 .	4	2,244	2,967	0,154	3,121
4 .	5	2,676	2,345	0,451	2,796
4 B.C.					
- 2 .	6	2,909	2,191	0,767	2,958
1 .	7	3,219	2,789	0,307	3,096
2 .	8	2,652	2,807	0,211	3,018
3 .	9	2,038	1,952	0,105	2,057
4 .	10	2,860	2,558	0,198	2,756

* das Ergebnis des Sediments mußte durch "8" geteilt werden, da das Sediment aus 8 ml mit nur 1 ml Puffer aufgenommen wurde, ausgedruckt ist das Endergebnis

Tabelle 22 : Blutbildergebnisse vor und nach Vancomycingabe

Ergebnisse	vor $\bar{x}$	vor s	nach $\bar{x}$	nach s
Leukozyten (x 10^3)	6,57	1,22	5,71	1,32
Erythrozyten (x 10^6)	5,16	0,30	5,17	0,30
Hämoglobin (g %)	15,97	0,99	15,43	0,94
Hämatokrit (%)	46,63	2,77	46,91	2,80
MCV (μ^3)	90,53	3,64	90,53	3,64
Hb $_E$ ($\mu\mu$g)	31,11	1,09	29,80	1,11

Tabelle 23 : Stuhlanalysen (durchgeführt durch das Zentrum der Hygiene, Prof. Knothe)

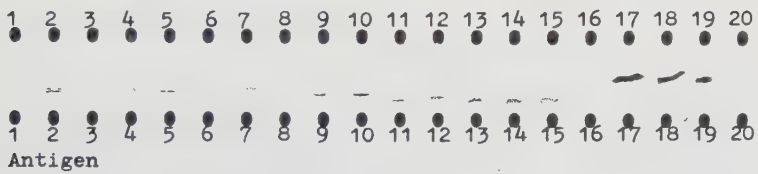
Prob.Nr.	1. Versuchstag	3.Versuchstag	5. Versuchstag
1. H.H.	E.coli $2,4x10^6$	E.coli $3,4x10^7$	E.coli $6x10^7$ Enterokokken 10^2
2. J.M.	E.coli $1,4x10^8$	E.coli $6x10^6$	E. coli $2x10^6$
3. T.G.	E.coli $1,6x10^8$	E.coli $2,2x10^8$ Kleb.pneumoniae $8x10^3$	E. coli $1,2x10^8$
4. B.C.	E.coli $6,2x10^8$	E.coli $4,8x10^6$ Enterokokken $1x10^2$	E. coli $2x10^7$
5. W.M.	E.coli $8x10^5$	E.coli $2,8x10^6$	E. coli $2,2x10^6$ Kleb.pneumoniae $1,8x10^4$

Fall Jaeck

ÜBERWANDERUNGSELEKTROPHORESE

Problem: Stuhlmenge v. Vancomycin (25x) Datum: 9/12/82
Vancomycin Dosis 2×1g/die
System: ÜWE Laufzeit: 45 min.
Färbung:

Antikörper



Antigen

- Präzipitationsmuster -

ANTIKÖRPER (Art, vom...)	ANTIGEN	(vom:)	Topf Absorption (schrägen)
1 = α-PM v. d. Ziege	1 = Cichon (-2.)	30.10.82	3,267
2 = Paesler + Brien v. 27/2/78	2 = -"- (1.)	1.11.82	3,623
3 = 1:10 verd. → 10 µl	3* = -"- (2.)	2.11.82	3,557
4 =	4 = -"- (3.)	3.11.82	2,364
5 =	5 = -"- (4.)	4.11.82	3,365
6 =	6 = -"- (5.)	5.11.82	3,141
7 =	7 = -"- (6.)	6.11.82	3,807
8 =	8 = -		
9 =	9* = Rietheimer (-2.)	13.11.82	2,213
10 =	10 = -"- (1.)	15.11.82	2,785
11 =	11 = -"- (2.)	16.11.82	2,952
12 =	12 = -"- (3.)	17.11.82	2,915
13 = *	13 = -"- (4.)	18.11.82	2,906
14 =	14 = -"- (5.)	19.11.82	3,540
15 =	15 = -"- (6.)	20.11.82	2,907
16 =	16 = HKD PM-PAP Ü ♦ 10x konz.		
17 =	STANDARD 17 = 1:10 verd. (→ 10 µl)		
18 =	18 = 1:20 verd. (→ 10 µl)		
19 =	19 = 1:50 verd. (→ 10 µl)		
20 =	20 =		

* etwas übergelaufen

ORGINAL -KONTROLLPROTOKOLL

Automat Eppendorf — Untersuchung _____

Eichung mit Precinorm E — Ausführender Holdinkel

Kontrollkarte Nr. 1

Monat Nov 19 82

Kontrollserum _____ Lot Nr. _____ $\bar{x}$ Soll 24,8 ± 2 s 22,5 - 27,0

$\bar{x}$ Vormonat _____ $\bar{x}$ vom Monat _____ ± 3 s _____

VK " (Präzision) _____ VK " " _____

R " (Richtigkeit) _____ R " " _____

Tag	Kontroll-wert	Richtigkeit x̄ %	bei Wiederholung Kontroll-wert	bei Wiederholung Richtigkeit R %
2.11.	24,09			
2.11.	24,86			
4.11.	22,92			
4.11.	23,39			
6.11.	24,82			
6.11.	24,74			
7.11.	22,67			
7.11.	23,41			
9.11.	24,64			
11.11.	25,89			
11.11.	22,91			
11.11.	25,01			
11.11.	25,89			
* 13.11.	22,92			
13.11.	25,35			
16.11.	22,63			
16.11.	26,67			
16.11.	24,35			
20.11.	23,68			
20.11.	24,62			
* 22.11.	23,28			
23.11.	23,82			
23.11.	26,54			
24.11.	25,37			
25.11.	23,82			
25.11.	24,88			

* neues Substrat

U 387

9 . Literaturverzeichnis

1 .) Sheldrick,G.M.,Jones,P.G. et al.: Structure of Vancomycin and it's Complex with acetyl-d-alanyl-d-alanine,Nature,271:223, 1978.(027591)

2 .) Pfeiffer,R.R.: Structual Features of Vancomycin,Rev.Infect. Dis.3:S205.1981.(165636)

3 .) Higgens,H.M. et al.: Vancomycin,A New Antibiotic,Antibiotics Annual 1957-58:906-914,1958.

4 .) Riley,H.D.: Vancomycin and Novobiocin,Med.Clin.N.Amer.54:1277-1288 (Sept.)1970.

5 .) Mc Cormick,M.H. et al.: Vancomycin,A New Antibiotic,Antibiotics Annual 1955-56:606-611,1956.

6 .) Mann,J.M. et al.: Stability of Parenteral Solutions of Sodium Cephalotin,Cephaloridine,Potassium Penicillin G (buffered) and Vancomycin Hydrochloride,Amer.J.Hosp.Pharm.28:760-763 (Oct.)1971

7 .) Misgen,R.: Compatibilities and Incompatibilities of some Intravenous Solution Admixtures,Amer.J.Hosp.Pharm.22:92-94 (Febr.) 1965.

8 .) Patel,J.A. and Phillips,G.L.: A Guide to Physical Compatibility of Intravenous Drug Admixtures,Amer.J.Hosp.Pharm.23:409-411 (Aug.)1966.

9 .) Watanakunakorn,C: The Antimikrobial Action of Vancomycin,Rev. Infect,Dis.3:S210,1981.(165638)

10 .) Strominger,J.L. and Tipper,D.J.: Bacterial Cell Wall Synthesis and Structure in the Relation to the Mechanism of Action of Penicillins and other Antibacterial Agents,Amer.J.Med.39:708-721 (Nov.)1965.

11 .) Jordan,D.C. and Inniss,W.E.: Selective inhibition of Ribonucleic acid synthesis in Staphylococcus aureus by Vancomycin,Nature 184:1894,1959.

12 .) Perkins,H.R. and Nieto,M.: The chemical basis for the action of the vancomycin group of antibiotics,Ann.N.Y.Acad.Sct. 235-348,1974.

13 .) Pekety,R.: Vancomycin,in Principles and Practice of Infectious Diseases by Mandell,Douglas and Benett 1:304.N.Y.:John Wiley and Sons,1979.(165637)

14 .) Jordan,D.C. and Mallory,H.D.C.: Site of action of Vancomycin on Staphylococcus aureus,Antmicrob.Agents Chemother.489-494,1964.

15 .) Hancock,R. and Fritz-James,P.C.: Some Differences in the Action of Penicillin,Bacitracin and Vancomycin on Bacillus Megaterium, J.Bacteriol.,87:1044,1964.(165639)

16 .) Watanakunakorn,C.: Vancomycin Induction of L-Colonies of Staphylococcus aureus,Infect.Immun.,3:709,1971.(003371)

17 .) Watanakunakorn,C.: Some Aspects of L-Phase Variants of Staph. aureus,Proceedings of the Third International Symposium of Staphylococci and Staphylococcal Infections,Warsaw,Sept.8-14, 1975,p.337,1976.(165640)

18 .) Benner,E.J. and Morthland,V.: Methicillin-Resistant Staph. aureus,N.Engl.J.Med.277:678-680 (Sept.28)1967.(001196)

19 .) Geraci,J.E. et al.: Antibiotic Therapy of Bacterial Endocarditis VII.Vancomycin for Acute Micrococcal Endocarditis,Staff Meetings of the Mayo Clinic 33:172-181 (Apr.2)1958.(000143)

20 .) Ehrenkranz,N.J.: The Clinical Evaluation of Vancomycin in the Treatment of Multi-Antibiotic Refractory Staphylococcal Infections,Antibiotics Annual 1958-1959:587-594,1959.

21 .) Geraci,J.E. and Heilman,F.R.: Vancomycin in the Treatment of Staphylococcal Endokarditis,Staff Meetings Mayo Cinic 35:316-326,(June 8)1960.(000282)

22 .) Geraci,J.E.: Vancomycin,Mayo Clin.Proc.,52:631,1977 (024328)

23 .) Alexander,M.R.: A Rewiew of Vancomycin after 15 Years of Use, Drug Intell.Clin.Pharm.,8:520,1974 (014864)

24 .) Geraci,J.E. and al.: Some Laboratory and Clinical Experiences with a new Antibiotic,Vancomycin,Staff Meetings of the Mayo Clinic 31:564-582 (Oct.17) 1956.(021601)

25 .) Kirby,W.M.M. and Divelbiss,C.L.: Vancomycin:Clinical and Laborator Studies,Antibiotics Annual 1956-1957:107-117,1957.

26 .) Kirby,W.M.M.: Antibiotic Therapy for Staphylococcal Diseases, N.Y.,Medical Encyclopedia.Inc.,1959,p.123-137.

27 .) Gopal,V.,Bisno,A.L. and Silverblatt,F.J.: Failure of Vancomycin Treatment in Staphylococcus aureus endocarditis.In vivo and vitro observations.J.A.M.A.,236:1604,1976.

28 .) Sabath,L.,Wheeler,N.,Lavadiere,M. et al.: A new type of Penicillin resistance of Staphylococcus aureus,Lancet 1:443,1977

29 .) Watanakunakorn,C. and Glotzbecker,C.: Enhacement of the Effects of Anti-Staphylococcus Antibiotics by Aminoglycosides,Antimicrob. Agents Chemother.,6:802,1974.(014869)

30 .) Watanakunakorn,C. and Glotzbecker,C.: Synergism of with Aminoglycosides of Penicillin,Ampicillin and Vancomycin Against Non-Enterococcal Group D-Staphylococci and Viridans Streptococci, J.Med.Microbiol.,10:133,1977.(024587)

31 .) Harwick,H.J.,Kalmanson,G.M. and Guze,L.B.: In vitro activity of ampicillin or vancomycin combined with gentamycin or streptomycin against enterococci,Antimicrob.Agents Chemother., 4:383,1973.

32 .) Watanakunakorn,C. and Bakie,C.: Synergism of Vancomycin - Gentamycin and Vancomycin - Streptomycin against Enterococci, Antimicrob.Agents Chemother.,4:120,1973.

33 .) Mandall,G.L.,Lindsey,E. and Hook,E.W.: Synergism of Vancomycin and Streptomycin for Enterococci,Am.J.Med.Sci.,259:346,1970. (002153)

34 .) Siebert,Moreland,Westerman,Bradshaw and Williams: Vancomycin - Cephalosporin Synergism of Methicillin-Resistant Staphylococcus epidermidis,in Program and Abstracts,16 th Intersience Conference on Antimicrob.Agents Chemother.Washington,D.C.:American Society for Microbiology,1976 (Abstract 74)(110222)

35 .) Donabedian,H. and Audriole,V.T.: Synergism of Vancomycin with Penicillins and Cephalosporins against Pseudomonas,Klebsiella, Serratia,Yale J.Biol.Med.,50:165,1977 (026585)

36 .) Wold,J.S. and Turnipseed,S.A.: Toxicology of Vancomycin in Laboratory Animals:Rev.Infect.Dis.,3:S224,1981(165645)

37 .) Anderson,Worth,Harris and Chen: Vancomycin,A New Antibiotic: IV.Pharmacologic and Toxicologic Studies,In Antibiotics Annual by Welch and Marti-Ibanez,p.75,1956-57.N.Y.:Medical Encyclopedia Inc.,1957.(000101)

38 .) Riley,H.D.: Vancomycin and Ristocetin,Pediat.Clin.N.Amer.8: 1073-1090,1961.(165675)

39 .) Lindholm,D.D. and Murray,J.S.: Persistance of Vancomycin in the Blood during Renal Failure and its Treatment by Hämodialysis,274:1047-1051 (May 12) 1966.

40 .) Garrod,L.P. and O'Grady,F.: Antibiotic and Chemotherapy,3 rd ed.,E. and S. Livingston,Edinburg and London,GB,1971,page 230-234.

41 .) Krogstad,Moellering and Greenblatt: Single dose kinetics of intravenous Vancomycin,J.Clin.Pharmacol.20:197-201,1980.

42 .) Schaad,V.B.,Mc Cracken,G.H. and Nelson,J.D.: Clinical pharmacology and efficacy of Vancomycin in pediatric patients, J.Pediatr.,96:119-126,1980 (029995).

43 .) Cunha,Quintiliani,Deglin,Jzarid,Nightingale: Pharmakokinetics of Vancomycin in Anuria,Rev.Infect.Dis.,3:S.269,1981(165647)

44 .) Morris,A.J. and Bilinsky,R.T.: Prevention of Staphylococcal Shunt Infections by continuous Vancomycin Prophylaxis,Amer. J.Med.Sci.262:87-92 (AUG) 1971.

45 .) Eykyn,S. et al.: Vancomycin for Staph.Shunt Site Infections in Patients on Regular Haemodialysis,Brit.Med.J.3:80-82 (July 11) 1970.

46 .) Moellering,Krogstad and Greenblatt: Vancomycin therapie in Patients with impaired renal function: A normogram for dosage. Ann.Intern.Med.94:343,1981.

47 .) Boen,S.T.: Peritoneal Dialysis in Clinical Medicine,1 st ed., Charles C. Thomas,Publisher,Springfield,Ill.,1964,p.60.

48 .) Nielson,Sorensen and Hansen: Peritoneal Transport of Vancomycin during Peritoneal Dialysis,Nephron,24:274-277,1979.

49 .) Kirby,W.M.M. et al.: Present Status of Vancomycin Therapy of Staphylococcal and Streptococcal Infections,Antibiotics Annual 1958-1959:580,1959.

50 .) Hawley,H.B. and Gump,D.W.: Vancomycin Therapy of Bacterial Meningitis,Amer.J.Dis.Child.126:261-264 (Aug) 1973.

51 .) George,R.M. et al.: Epidemic Meningitis of the Newborn caused by Flavobacteria: II. Clinical Manifestations and Treatment, Amer.J.Dis.Child.101:296-304,1961.

52 .) Plotkin,S.A. and Mc Kitrick,J.C.: Nosocomial Meningitis of the Newborn Caused by a Flavobacterium,J.Amer.Med.Assoc.198:194-196,1966.

53 .) Furginele,F.P.: New Antibiotics: Their intraocular Penetration Amer.J.Ophthalmol.58:443-447,1964.

54 .) Torres,Sanders and Lewis: Vancomycin concentration in human tissues - preliminary report,J.Antimicrob.Chemother 4:475-477,1979.

55 .) Woodley,D.W. and Hall,W.H.: The Treatment of Severe Staphylococcal Infections with Vancomycin,Ann.Intern.Med.,55:235, 1961 (000322)

56 .) Kirby,W.M.M.,Perry,D.M. and Lane,J.L.: Present Status of Vancomycin Therapy of Staphylococcal and Streptococcal Infections, in Antibiotics Annual by Welch and Marti-Ibanez p.580,1958-1959.New York: Medical Encyclopedia Inc.,1959 (000210)

57 .) Kirby,W.M.M. et al.: Treatment of Staphylococcal Septicemia with Vancomycin,N.Engl.J.Med.262:49-55 (Jan.14)1960 (000250)

58 .) Riley,H.D. and Ryan,N.J.: Treatment of Severe Staphylococcal Infections in Infancy and Childhood with Vancomycin,Antibiotics Annual 1959-1960:908-916,1960.

59 .) Green,G.R. et al.: Treatment of Bacterial Endocarditis in Patients with Penicillin Hypersensitivity,Ann.Intern.Med. 67: 235-249 (Aug.) 1967.

60 .) Cook,F.V. and Farrar,W.E.Jr.: Vancomycin Revisited,Ann.Intern. Med.,88:813,1978.(026014)

61 .) Barrett,F.F. et al.: Methicillin-Resistant Staph. aureus at Boston City Hospital,N.Engl.J.Med.279:441-448 (Aug.21) 1968.

62 .) Hoeprich,P.D.,Benner,E,J. and Kayser,F.H.: Susceptibility of "Methicillin"-Resistant Staph. aureus to 12 Antimicrobial Agents,Antimicrob.Agents Chemother.,p.104,1969.(001877)

63 .) Durack,D.T.: Experience with Prevention of Experimental Endocarditis,American Heart Assoc. Symposium on Infective Endocarditis p.28,1977.(165672)

64 .) Friedberg,C.K. et al.: Vancomycin Therapy for Enterococcal and Streptococcus Viridans Endocarditis,Arch.Intern.Med. 122: 134-140 (Aug) 1968.

65 .) Westenfelder,G.O. et al.: Vancomycin - Streptomycin Synergism in Enterococcal Endocarditis,J.Am.Med.Assoc.223:37-40 (Jan.1) 1973.

66 .) Wilkowski,C.J.,Facklam,R.R.,Washington,J.A.II and Geraci,J.E.: Antibiotica Synergism:Enhanced Sucsceptibility of Group D - Streptococci to Certain Antibiotic Combinations,Antimicrob. Agents Chemother.,p.195,1970 (002656)

67 .) Van Scoy,R.E.,Cohan,S.N.,Geraci,J.E. and Washington,J.A.II: Coryneform Bacterial Endocarditis:Difficulties in Diagnosis and Treatment,Presentation of Three Cases,and Review of Literature,Mayo Clin.Proc.,52:216,1977.

68 .) Infection Risks of Haemodialysis - Some Preventive Aspects. A Report to the Public Health Laboratory Service by the Working Party on Haemodialysis Units,Br.Med.J.,3:454,1968. (165658)

69 .) Hook,E.W.III and Johnson,W.D.Jr.: Vancomycin Therapy of Bacterial Endokarditis,Amer.J.Med.,65:411,1978.(026435)

70 .) Geraci,J.E. and Wilson,W.R.: Vancomycin Therapy in Infective Endocarditis,Rev. (Infect.Dis.,3:S250,1981) (165657)

71 .) Kaplan,E.L.,Anthony,B.F.,Bisno,A. et al.: Prevention of bacterial endocarditis.Circulation,56:139 A,1977.(024385)

72 .) Durack,D.T.,Starkbaum,M.K. and Petersdorf,R.G.: Chemotherapy of Experimental Streptococcal Endocarditis.VI.Prevention of Enterococcal Endocarditis,J.Lab.Clin.Med.,90:171,1977 (165670)

73 .) Fakety,R.,Silva,J.,Armstrong,J et al.: The use of Vancomycin in antibiotic-associated colitis enterocolitis,Rev.Infect. Dis.,3:S273,1981 (165660)

74 .) Kappas,A.,Shinagawa,N.,Arabi,Y. et al.: Diagnosis of Pseudomembranous Colitis,Br.Med.J.,1:675,1978 (028220)

75 .) Keighley,M.R.B.,Burdon,D.W.,Arabi,Y. et al.: Randomised Contr. Trial of Vancomycin for Pseudomembranous Colitis and Post-operative Diarrhoea,Br.Med.J.,2:1667,1978.(026835)

76 .) Tedesco,F.,Gurwith,M.,Markham,R. et al.: Oral Vancomycin for Antibiotic - Associated Pseudomembranous Colitis,Lancet, p.226,July,1978.(110500)

77 .) Bartlett,J.G.,Willey,S.H.,Chang,T.W. and Lowe,B.: Cephalosporin - Associated Pseudomembranous Colitis due to Clostridium difficile,J.A.M.A.,242:2683,1979.(028906)

78 .) Browne,R.A.,Fekety,R.Jr.,Silva,J.Jr.: The Protective Effect of Vancomycin on Clindamycin - Induced Colitis in Hamsters, Johns Hopkins Med.J.,141:183,1977.(026304)

79 .) Bartlett,J.G.,Chang,T.W. and Onderdonk,A.B.: Comparision of five Regimens for Treatment of Experimental Clindamycin - Associated Colitis,J.Infect.Dis.,138:81,1978.(110637)

80 .) Modigliani,R. and Delchier,J.C.: Vancomycin for Antibiotic - Induced Colitis (Letter to the Editor),Lancet,1:97,1978.(032334)

81 .) Larson,H.E.,Levi,A.J. and Borriello,S.P.: Vancomycin for Pseudomembranous Colitis (Letter to the Editor),Lancet 2:48, 1978.(026021)

82 .) Tan,J.,Bayne,L.H. and Mc Leod,P.J.: Pseudomembranous Colitis - A Fatal Case Following Prophylactic Cephalosporine Therapy, J.A.M.A.,242:749,1979.(028078)

83 .) Ledger,W.J. and Puttler,O.L.: Death from Pseudomembranous Enterocolitis,Obstet.Gynecol.,45:609,1975.(018643)

84 .) Rifkin,G.D.,Fekety,F.R.,Silva,J.Jr. and Sack,R.B.: Antibiotic Induced Colitis.Implication of a Toxin Neutralised by Clostridium sordellii Antitoxin,Lancet,2:1103,1977.(165662)

85 .) Khan,M.Y.,and Hall,W.H.: Staph.Enterocolitis - Treatment with Oral Vancomycin,Ann.Intern.Med.,65:1,1966.(000865)

86 .) Esposito,A.L. and Gleckman,R.A.: Vancomycin,A Second Look, J.A.M.A.,238:1756,1977.(024315)

87 .) Herrell,W.E.: Vancomycin Given orally for Staphylococcal Enterocolitis,Clin.Med.,p.1911,December,1965.(000813)

88 .) Wallace,J.F.,Smith,R.H. and Petersdorf,R.G.: Oral Administration of Vancomycin in the Treatment of Staphylococcal Enterocolitis, N.Engl.J.Med.,272:1014,1965.(000604)

89 .) Hall,W.H. and Khan,M.Y.: Staphylococcal (Pseudomembranous) Enterocolitis,Minn.Med.,49:929-931 (June) 1966.

90 .) Ecker,J.A. et al.: Pseudomembranous Enterokolitis - An Unwelcome Gastrointestinal Complication of Antibiotic Therapy, Amer.J.Gastroenterol.54:214-228 (Sept.) 1970.

91 .) George,R.M.,Cochran,C.P. and Wheeler,W.E.: Epidemic Meningitis of the Newborn caused by Flavobacteria. II.Clinical Manifestations and Treatment.Amer.J.Dis.Child.,101:296,1961.

92 .) Spears,R.L. and Koch,R.: The Use of Vancomycin in Pediatrics, Antibiotics Annual 1959-60:798-803,1960.

93 .) Kelly,P.J. et al.: Chronic Osteomyelitis,II.Treatment with Closed Irrigation and Suction,J.Am.Med.Assoc.213:1843-1848 (Sept.14) 1970.

94 .) Wallace,J.R. and Carson,N.A.J.: Staph. Septicaemia Treated with Vancomycin in the Presence of Chronic Renal Failure, Lancet,1:519-520 (Mar.5) 1960.

95 .) Appel,G.B. and Neu,H.C.: The Nephrotoxity of Antimicrobial Agents (First of three Parts),N.Engl.J.Med.296:663,1977 (023666)

96 .) Appel,G.B. and Neu,H.C.: The Nephrotoxicity of Antimicrobial Agents (Second of three Parts),N.Engl.J.Med.296:722,1977. (023199)

97 .) Lee,C.C.,Anderson,R.C.,Chen,K.K.: Vancomycin ,A New Antibiotic, V.Distribution,excretion and renal clearance.Antibiot.Ann.4: 82-89,1956-57.

98 .) Waisbren,B.A.,Kleinerman,L.,Skemp,J. et al.: Comparitive effictiveness and toxicity of Vancomycin,Ristocetin and Kanamycin,Arch.Intern.Med.106:179-193,1960.

99 .) Faville,R.J.Jr.,Zaske,D.W.,Kaplan,E.L. et al.: Staphylococcus aureus Endocarditis.Combined Therapy with Vancomycin and ~~Ri~~ Rifampicin,J.A.M.A.,240:1963,1978.(111094)

100 .) Brummett,R.E.: Effects of Antibiotic - Diuretic Interactions in the Guinea Pig Model of Ototoxicity.(Rev.Infect.Dis.3:S216, 1981).(165646)

101 .) Kovnat,P.,Labrovitz,E. and Levison,S.P.: Antibiotics and the Kidney,Med.Clin.North Am.,57:1045,1973.(013181)

102 .) Pankey,G.A.: Unusual Antimicrobial Toxic Reactions,Med.Clin. North Am.51:925,1967.(003486)

103 .) Rothenberg,H.J.: Anaphylactoid Reaction to Vancomycin,J.A.M.A., 171:1101,1959.(000219)

104 .) Borland,C.D.R. and Farrar,W.E.: Reversible Neutropenia from Vancomycin (Letter to the Editor),J.A.M.A.,242:2392,1979. (029005)

105 .) Dangerfield,H.G.,Hewitt,W.L. et al.: Clinical Use of Vancomycin, Antimicrob. Agents Ann.,p.428,1960.(000278)

106 .) Weitzman,S.A. and Stossel,T.P.: Drug - Induced Immunological Neutropenia,Lancet,p.1068,May,1978.(032335)

107 .) Newfield,P. and Roizen,M.F.: Hazards of Rapid Administration of Vancomycin,Ann.Intern.Med.,91:581,1979.(028764)

108 .) Brian,C.S. and White,W.L.: Safety of oral Vancomycin in functioally anephric patients.Antimicrob.Agents Chemother., 14:634,1978.

109 .) Bussard,A.: Description d'une technique combinant simultanément l'électrosyncrèse.Biochem.Biophys.Acta 34 (1959,258).

110 .) Mondorf,A.W.,Breier,J.,Hendius,Scherberich,J.E.,Mackenrodt,G., Shah,P.M.,Stille,W. und Schoeppe,W.: The effect of aminoglycosids on proximal tubular membrans of the human kidney. Europ.J.clin.Pharmacol.13 (1978) 133-142.

111 .) Zegelman,Max: Untersuchungen der Harnaktivitäten des proximalen Tubulus der Niere zur Frage der Nephrotoxizität von Cephacetril Cephalotin und Cephazolin.Inaugural - Dissertation,Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt/Main (1978).

112 .) Mondorf,A.W.: Enzymologie der Niere,in "Klinische Nephrologie" Band I von Losse/Renner,Georg-Thieme Verlag,S.123-129 (1982).

113 .) Mondorf,A.W. et al.: Isolierung,enzymatische und immunologische Charakterisierung einer Plasmamembranfraktion vom proximalen Tubulus der menschlichen Niere,Clin.Chim.Acta 37,25-32 (1972).

114 .) Scherberich,J.E.,Falkenberg,F.,Mondorf,A.W.,Müller,H. und Pfleiderer,G.: Biochemical and immunological studies on isolated brush border membranes of human kidney and their membrane surface proteins,Clin.Chim.Acta 55,179-197 (1974).

115 .) Mondorf,A.W.: Die Bedeutung lokalisationsspeziefischer Enzyme

im Harn für toxikologische und klinisch - pharmakologische Untersuchungen,Arzneim.-Forsch.(Drug.Res.) 23,1634-1637 (1973).

116 .) Mondorf,A.W.: Der Nachweis tubulärer Proteine im Harn bei entzündlichen und toxischen Nierenschädigungen,Wiener Med. Wschr.,45 Suppl.27,20-30 (1975).

117 .) Haschen,R.J.: Alanin-Aminopeptidasen,Biochemie und diagnostische Bedeutung,Wissenschaftliche Beiträge der Martin-Luther-Universität Halle - Wittenberg (1972/4).

118 .) Prescott,L.F.: Assessment of Nephrotoxicity,Br.J.Clin. Pharmac. 13,303-311 (1982).

119 .) Davey,P.G.,Geddes,A.M. and Cowley,D.M.: Study of alanine aminopepdidase excretion as a test of gentamycin nephrotoxicity, Journal of Antimicrob.Chemoth. 11,455-465 (1983).

120 .) Benett,W.M.,Bagby,S.P.,Golper,T. and Porter,G.A.: Vancomycin Therapy for Difficult Infections in Haemodialysis Patients, Division of Nephrology,Department of Medicine,Univ. of Oregon Health Services Center,Portland (028481).

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Human=medizin der Johann Wolfgang Goethe - Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Untersuchungen eines Staphylokokken - Penicillins (VANCOMYCIN) auf seine Nierenverträglichkeit an Hand der Enzymurie der Alanin - Aminopeptidase (AAP)"

im Zentrum der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. A.W. Mondorf mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. H. Goethe und Frau H. Müller ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in - und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich Humanmedizin ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Thomas Hollenbeck

Frankfurt am Main, den 3. 10. 1984

L E B E N S L A U F

Name:	Hollubetz
Vornamen:	Thomas Walter
geb. am:	16. Sept. 1957
in:	Frankfurt am Main
Eltern:	Walter Hollubetz,Leiter des Rechnungswesens und Margareta Hollubetz,geb.Weinkauf,Hausfrau

Schulischer und beruflicher Werdegang:

März 1964	Einschulung in die Berthold-Otto-Schule, Frankfurt am Main
Aug. 1968	Wechsel in die Emil-v.-Behring Realschule, Frankfurt am Main
Aug. 1974	Wechsel in die Gymnasiale Oberstufenschule Bockenheim-Süd,Frankfurt am Main
2.6.1977	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife
1/78-3/79	Grundwehrdienst im Sanitätsdienst der Bundeswehr
16.10.1979	Beginn des Medizinstudiums an der GHS Essen
1. 4.1980	Wechsel an die Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
25. 8.1981	Ärztliche Vorprüfung
26. 8.1982	1. Staatsexamen
24. 8.1984	2. Staatsexamen
15.10.1984	Beginn des Praktischen Jahres, St.Marienkrankenhaus Frankfurt am Main
16.10.1985	3. Staatsexamen (mündlicher Teil)
30.10.1985	3. Staatsexamen (schriftlicher Teil)

Thomas Hollubetz

Druckerei R. Koczy, Oppenheimer Landstr. 29, 6000 Frankfurt 70, Tel. 069/62 21 91